Année 1962 N° d'ordre : 135

THÈSES

présentées
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
pour obtenir
le titre d'INGÉNIEUR-DOCTEUR

par

Jacques AKNIN
Ingénieur E. S. C. I. L.
Attaché de Recherches au C. N. R. S.

PREMIÈRE THÈSE

Sur la condensation des bases de Mannich phénoliques avec les composés aromatiques hydroxylés et aminés

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 3 Mars 1962
devant la Commission d'Examen

MM. J. COLONGE
Président

R. PARIS C. MENTZER J. CHOPIN
Examinateurs

Année 1962 N° d'ordre : 135

THÈSES

présentées
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
pour obtenir
le titre d'INGÉNIEUR-DOCTEUR
par

Jacques AKNIN
Ingénieur E. S. C. I. L.
Attaché de Recherches au C. N. R. S.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PREMIÈRE THÈSE

Sur la condensation des bases de Mannich phénoliques avec les composés aromatiques hydroxylés et aminés

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 3 Mars 1962
devant la Commission d'Examen

MM. J. COLONGE
Président

R. PARIS C. MENTZER J. CHOPIN
Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550005_0039

UNIVERSITE DE LYON - FACULTE DES SCIENCES.

Doyens Honoraires

MM. LONGCHAMBON, DOUIN, MOUSSA.

Professeurs Honoraires.

MM. LOCQUIN, de LARAMBERGUE, DOEUVRE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA.

Doyen.

M. GAUTHIER H.

Assesseur.

M. BRACONNIER.

Professeurs.

MM.	LONGCHAMBON	Minéralogie
	DEJARDIN	Physique Générale
	DOUIN	Botanique
	EYRAUD H.	Calcul Différentiel et Intégral
	COURTY	Chimie-Physique
	PRETTRE	Chimie Industrielle
	KUHNER	Microbiologie et Mycologie
	MALECOT	Mécanique Rationnelle et Appliquée.
	PARIS	Chimie Minérale
	AUMERAS	Chimie
	COLONGE	Chimie Organique
	FLANDRIN	Géologie Appliquée
	JANIN	Physique Expérimentale
	BERNARD	Physique Industrielle
	DUFAY J.	Astronomie
	NIGON	Zoologie Expérimentale
	GAUTHIER H.	Géologie
	VIRET	Géologie
	WAUTIER	Zoologie
	CHOPIN	Chimie Biologique
	CUEILLERON	Chimie
	BRACONNIER	Méthodes Mathématiques
	EYRAUD Ch.	Chimie Physique Appliquée
	SARAZIN	Physique Nucléaire
	PERES	Physiologie
	MESNARD	Electronique
	GRANDMONTAGNE	Physique
	BOIDIN	Botanique
	BOUTILLIER	Minéralogie
	DREUX	Chimie Organique
	LAFOUGIERE	Chimie Nucléaire

Professeurs sans Chaire

MM.	TEICHNER	Chimie Industrielle
	GAUME	Physique
	MERLIN	Chimie M. P. C.
	PAVANS de CECCATY	Zoologie
	PHILBERT	Physique Nucléaire

Maîtres de Conférences.

MM.	DEPRAZ	Physique nucléaire
	FERON	Mathématiques
	BERSILLON	Physiologie végétale S. P. C. N.
	DAVID L.	Géologie
	GAUTHIER J.	Chimie
	LAFORGUE	Physique
	LEGAY	Zoologie Expériementale S. P. C. N.
	UZAN	Physique S. P. C. N.
	CHENEVOY	Géologie Appliquée
Mle	MAITROT	Physique
	CHANEL	Psychophysiologie
	ASCH	Physique
	DUFAY M.	Physique
	GINET	Zoologie
	MAURY	Mathématiques
	MICHEL	Minéralogie
Mme	ERICSON	Physique Générale
	GEVIN	Géologie
	PONASSE	Mathématiques
	MARTEL	Mécanique
	CHERY	Physique
	LEFEBVRE	Mathématiques
	D'INCAN	Physique
	COHEN-ADAD	Chimie
	PERNET	Mathématiques
Mle	GAUTHERON	Chimie Biologie

Maîtres de Conférences Adjoints

MM.	PIERRON	Chimie
	LEMONDE	Mathématiques

Secrétaire Principal Honoraire

M. ROUX

Secrétaire Principal

M. BURNET.

A MONSIEUR CHARLES MENTZER

Professeur Honoraire
à la Faculté des Sciences de Lyon

Professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle

En témoignage de notre profonde et
respectueuse gratitude.

A MONSIEUR DARIUS MOLHO

Maître de Recherches

au Centre National de la Recherche Scientifique

Sous Directeur au Muséum National

d'Histoire Naturelle

En témoignage de notre reconnaissance et de respectueuse admiration.

A MES PARENTS ,

A MA FEMME ,

A MA FILLE .

AVANT - PROPOS

Ce travail a été réalisé de 1957 à 1962. Commencé au Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté des Sciences de Lyon il a été achevé au Laboratoire de Chimie Appliquée aux Corps Organisés du Muséum National d'Histoire Naturelle.

Nous ne saurions l'exposer sans exprimer à Monsieur le Professeur C. MENTZER notre vive gratitude pour la bienveillance et l'enthousiasme avec lesquels il nous a toujours conseillé.

Nous tenons tout spécialement à dire notre sincère attachement au Docteur D. MOLHO qui nous a inspiré ce travail et dont la grande sollicitude et les vastes connaissances nous ont été d'un précieux et constant soutien.

Qu'il nous soit permis d'adresser nos vifs remerciements au Professeur J.COLONGE, Directeur de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de LYON pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre jury, ainsi que Messieurs les Professeurs R. PARIS et J. CHOPIN qui ont accepté d'en faire partie.

Nos remerciements vont également à la Société LIPHA et tout particulièrement au Docteur A. DANSETTE, Directeur de Recherches, pour l'aide matérielle qui a permis la réalisation de ce travail.

Nous remercions Monsieur et Madame SEMET, de la Faculté des Sciences de Lyon, Monsieur DORME, de la Faculté des Sciences de Paris, pour leur dévouement constant à notre égard.

N'oublions pas ce que nous devons à Messieurs les Professeurs de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon pour l'enseignement et les conseils qu'ils nous ont dispensés.

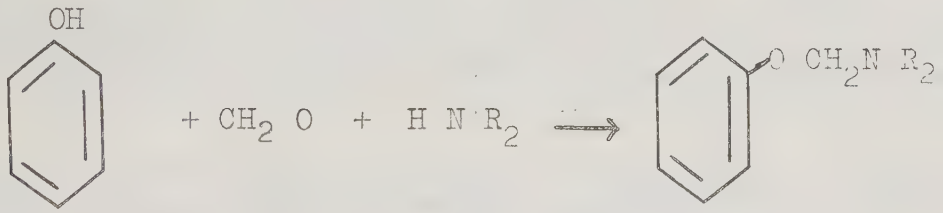
Enfin puissent tous nos camarades de Laboratoire tant Lyonnais que Parisiens, trouver ici le témoignage de notre affectueuse amitié.

INTRODUCTION

La réaction dite de MANNICH peut être considérée comme la condensation, soit de l'ammoniaque, soit des amines primaires ou secondaires sous forme de bases libres ou de chlorhydrates avec certains composés à hydrogène mobile, en présence d'aldéhydes et plus particulièrement de formol.

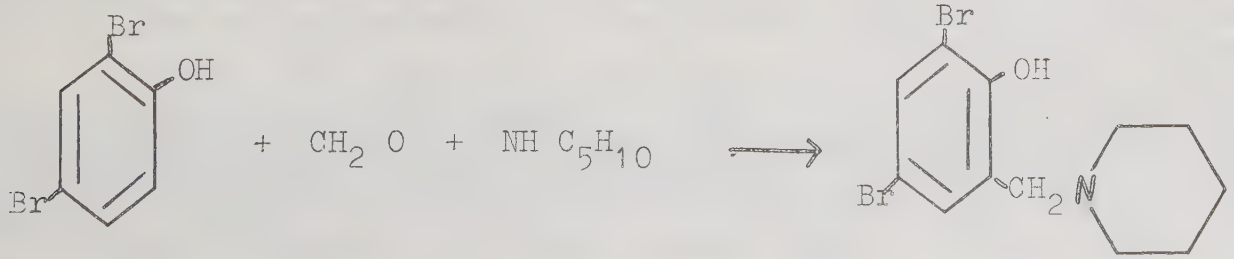
Alors qu'un grand nombre d'auteurs accordent à VAN MARLE et TOLLENS(1), qui partent d'une cétone, la première de ces réactions, on peut faire remonter à 1895 l'origine de ces bases.

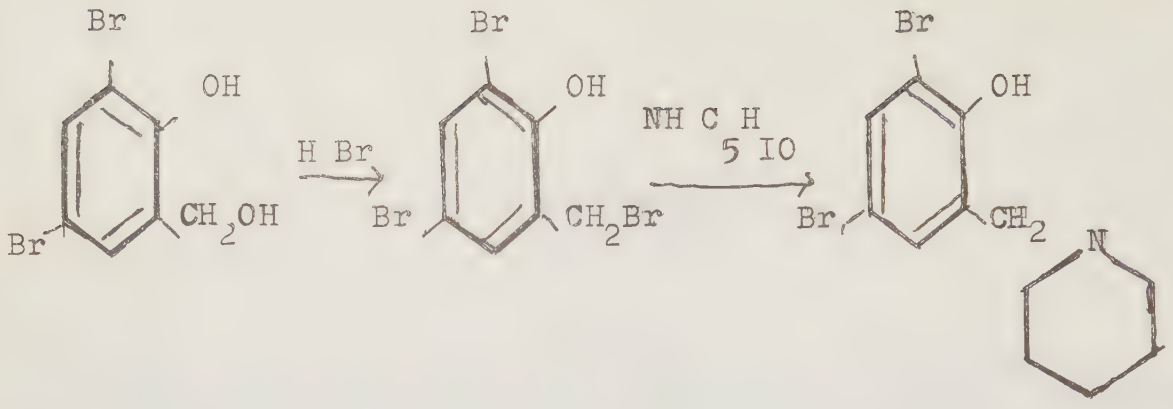
En effet, le 11 Mars 1895, la FARBENFABRIKEN BAYER & C° (4) dépose un brevet concernant la condensation des phénols et des naphtols avec les amines secondaires en présence de formol et prétend aboutir à des éthers aminométhyliques en raison de leur insolubilité dans la soude:



Deux autres brevets pris par la même fabrique en 1895 et 1896 ont trait à ces réactions (4).

En 1900, HILDEBRANDT(5) démontre que ces dérivés, les phénylaminométhyl-éthers, sont en réalité des dialkyl-aminométhyl-phénols en identifiant le produit de la condensation du dibromo-2,4 phénol à celui obtenu par AUWERS et BÜTTNER (5a) par traitement du bromométhyl-6 dibromo-2,4 phénol par la pipéridine :





En 1906, AUWERS et DOMBROWSKY (3) étendent cette réaction à d'autres phénols, en utilisant plus particulièrement, comme amine secondaire, la pipéridine qui donne des produits cristallisés.

Il nous faut donc admettre que, contrairement à ce qui avait été affirmé jusqu'alors, la première de ces réactions, dite de MANNICH, a été appliquée à des phénols.

Cependant, aucun des auteurs n'avait étendu la méthode à d'autres composés à hydrogène mobile; c'est le grand mérite de MANNICH d'avoir entrepris cette généralisation. En 1912, il dépose un brevet (6) concernant la préparation de la diméthylaminobutanone-2 d'après le schéma suivant:

$$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3 + \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!NH,HCl + CH_2O \longrightarrow CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH_2-N\!\!<\!\!\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!,HCl$$

et ultérieurement applique la méthode à un grand nombre de composés ayant au moins un hydrogène activé.

Guidé par le fait que ces réactions s'effectuent généralement dans des conditions très douces, proches des conditions biologiques, MANNICH suppose en 1917 (6a) que la préparation et la biogénèse des composés azotés naturels pourraient s'effectuer selon un processus analogue. Nous avons pu lire en effet, dans une de ses publications, les phrases suivantes:

"Devant l'intérêt que présente la biologie des plantes, il n'a pas paru sans espoir d'obtenir des composés naturels assez compliqués à partir du mélange de formaldéhyde et du chlorure d'ammonium. On peut admettre que la plante a à sa disposition le formol et des sels d'amines simples ou d'ammoniaque; comme ces solutions formoli-

ques des sels d'ammoniaque donnent très facilement avec de nombreux composés des produits de condensation compliqués dans lesquels, l'azote du sel d'ammoniaque se retrouve dans une liaison organique, la possibilité que la plante utilise cette voie de synthèse pour former des corps azotés compliqués n'est pas exclue."

Et, plus loin :

" Il me paraît surtout intéressant (d'envisager) la formation des dérivés pyridiniques à partir du sel d'ammoniaque du formol et des cétones aliphatiques. Peut-être la plante construit-elle à partir de ces matières premières les noyaux pyridiniques qu'on retrouve dans les alcaloïdes ".

L'hypothèse de préparation "in vitro" des composés azotés naturels, par cette voie a été confirmée et vérifiée par les travaux de SCHOP et COLL. (8), de BUCK et COLL.(9) et de REICHERT et HOFFMANN (10).

Quant à la biogénèse des alcaloïdes, WOODWARDT (11) envisage et propose cette possibilité réactionnelle, bien qu'elle nous semble à priori improbable.

Partant donc de cette intuition dynamique, MANNICH et son école appliquent par la suite ce type de condensation à un grand nombre de composés qu'on peut diviser en trois groupes :

a) Les composés ayant des hydrogènes activés par des groupements fonctionnels comme : les aldéhydes, les acides mono-, di- , et tricarboxyliques, les cétoacides, les groupements nitro, etc... qui donnent la fixation du groupe aminométhyle sur le carbone en -α

b) les composés hétérocycliques comme : le thiophène, les indoles, les chromones, etc..., où la substitution se fait sur le carbone dont l'hydrogène est activé par l'hétéro-atome.

c) certains dérivés azotés comme : le phtalimide, le succinimide, l'acide benzhydroxamique, le benzimidazole, etc.... qui donnent l'enchaînement = N - C - N = par fixation du radical aminométhyle sur l'azote.

En raison de l'impulsion et de la généralisation que MANNICH a donné à la réaction, le nom générique de "BASES DE MANNICH" a été attribué aux dérivés obtenus.

Pour notre part, nous nous sommes tout spécialement intéressés aux bases de MANNICH obtenues à partir des phénols en raison de leurs applications ; en effet, nous avons pu constater que les bases de MANNICH ont été préparées dans deux buts principaux :

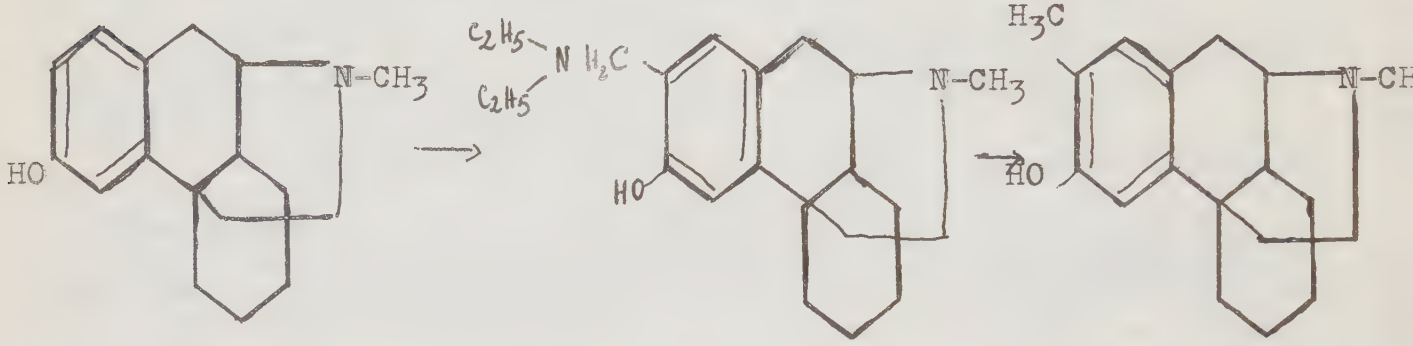
I) Application directe soit thérapeutique soit industrielle

C'est ainsi que certaines de ces bases ont été préparées puis étudiées en raison de leurs activités physiologiques comme antimalarique par exemple (I2,I3), ou en vue d'obtenir des sels solubles facilement administrables.

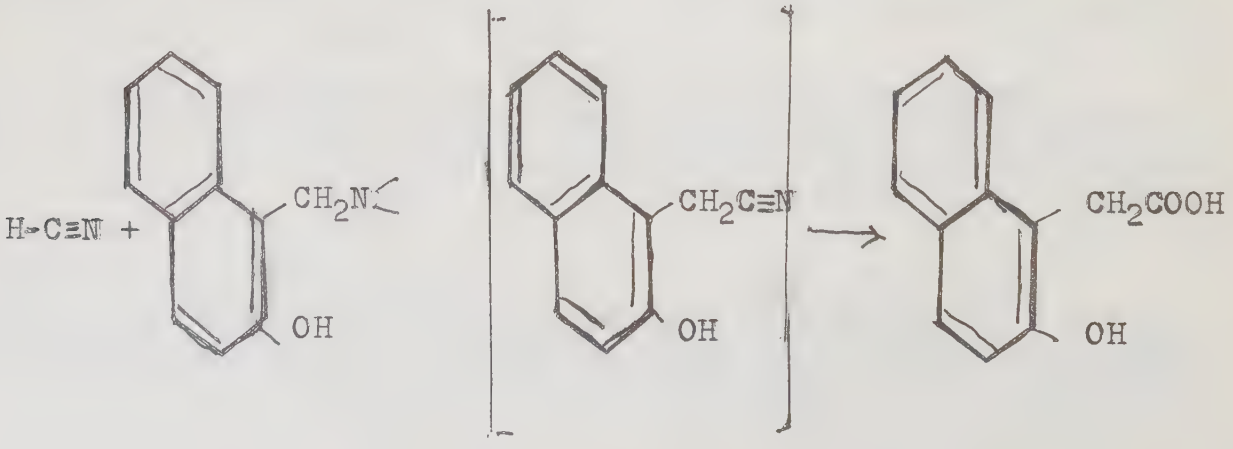
Dans l'industrie,elles ont été utilisées comme stabilisant de vulcanisation (I4) ou comme résines échangeuses d'ions après quaternisation (I5).

2) Utilisation en synthèse organique

C'est ainsi que par hydrogènolise de certaines d'entre elles, on a pu réaliser la méthylation sélective de noyaux phénoliques nécessaires par exemple dans la synthèse de la vitamine E (I6), ou encore la préparation du diméthyl-é? I7 hydroxy-3 morphinane à partir du méthyl-I7 morphinane (I7)



Elles sont également utilisées comme agent d'alkylation; par exemple, le traitement de l'acide cyanhydrique par la base de MANNICH du naphtol-2 conduit à l'acide hydroxy-2 naphtylacétique (39):



Nous aurons par ailleurs l'occasion d'exposer d'autres réactions d'alkylation des bases de MANNICH phénoliques.

Ces bases présentent donc d'après les quelques exemples précédents un intérêt considérable; aussi nous sommes nous attaché à développer leur préparation et quelques unes de leurs propriétés par la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse et par leur emploi comme agent d'alkylation de composés qui n'avaient pas été envisagés : phénols et amines aromatiques que nous avons considérés comme composés à hydrogène mobile.

Le plan de ce travail est le suivant :

Premier chapitre : Préparation et mécanisme d'obtention des bases de MANNICH phénoliques.

Deuxième chapitre : condensation de ces bases avec les phénols. Obtention de dihydroxy-2,2' diarylméthanes symétriques et dissymétriques.

Troisième chapitre : condensation de ces mêmes bases avec les amines aromatiques mono- et polycycliques

a) Nouvelle préparation de benzoacridines.

b) Obtention de nouveaux composés : les amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes. Etude de quelques-unes de leurs propriétés.

c) Nouvelle méthode de préparation des benzoxanthènes.

PREMIER CHAPITRE

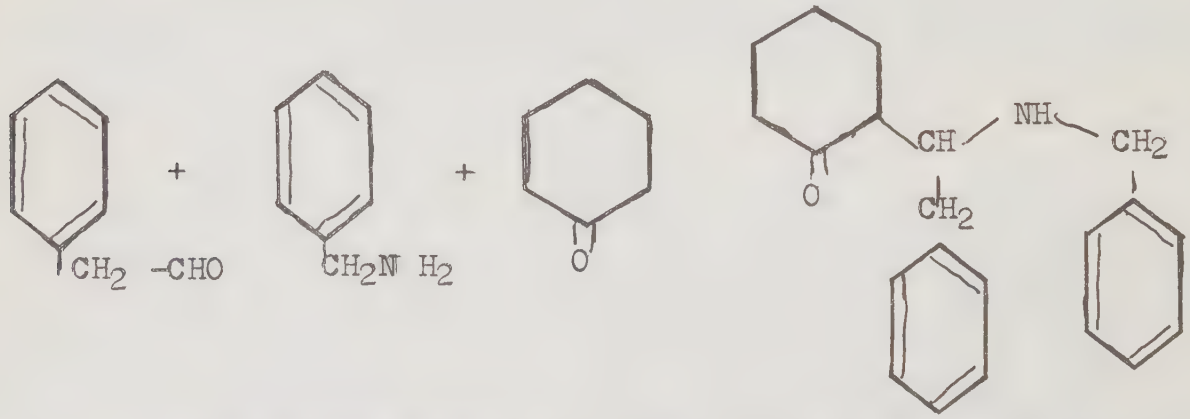
PREPARATION ET MECANISME D'OBTENTION DES BASES DE MANNICH PHENOLIQUES

A- PREPARATION

La préparation des bases de MANNICH phénoliques s'effectue comme nous l'avons signalé à propos de la définition que nous en avons donnée dans notre Introduction par condensation d'un aldéhyde et de l'ammoniaque ou d'une amine, sur les composés ayant au moins un hydrogène activé.

La plupart de ces préparations sont réalisées à partir du formol; mais,il est décrit que certains aldéhydes comme: l'acétaldéhyde,le phénylacétaldéhyde, le benzaldéhyde et l'anisaldéhyde ont été employés avec succès, pour donner avec des composés comme l'acétone, le cyclohexanone et des esters de l'acide acétone dicarboxylique des bases de MANNICH ayant une substitution sur le méthyle du radical aminuméthyle. Il est remarquable que toutes ces réactions n'ont lieu qu'avec l'ammoniaque et les amines primaires ou leurs sels.

Ainsi, HIERONIMUS (I7a),par condensation de la cyclohexanone, du phénylacétaldéhyde et de la benzylamine obtient: l'a-benzylamino, a-benzyl), méthyl-2 cyclohexanone



Quant aux phénols qui sont l'objet de notre étude,un grand nombre de dérivés ont été obtenus à partir du formol (BURCHALTER et COLL.en préparant plus de cent); mais seuls les naphtols ont donné des dérivés par condensation avec des amines secondaires et des

aldéhydes aromatiques.

Pour notre part, devant utiliser les bases de MANNICH phénoliques à des fins préparatives, nous nous sommes principalement intéressé aux bases dérivées des amines secondaires qui donnent des amines tertiaires souvent employées comme agent d'alkylation.

Aussi allons-nous étudier les préparations de ces bases obtenues à partir du formaldéhyde, puis celles obtenues à partir des aldéhydes aromatiques ou aliphatiques.

I - PREPARATION DES BASES DE MANNICH PHENOLIQUES A PARTIR DU FORMOL.

Nous pouvons diviser en deux groupes les différentes méthodes d'obtention de ces bases:

- la préparation effectuée à partir de solutions aqueuses de formol libre qui est la plus usitée
- celle obtenue à partir des composés du formol déjà lié à l'amine.

Au sujet de ces préparations, nous avons pu mettre au point une nouvelle méthode qui utilise le trioxyméthylène comme source de formol.

1°) Emploi du formol en solutions aqueuses

Cette synthèse est généralement très simple : Le mélange des réactifs, phénol, formol, amine secondaire, en quantités équimoléculaire, est mis en solution dans l'alcool. Cette réaction étant très exothermique, il faut refroidir en cours d'addition qui faite sans précaution, peut amener la solution à ébullition ce qui diminue les rendements, car la chaleur favorise les polymérisations.

Si la base est un solide, elle cristallise dans le milieu hydro-alcoolique au bout d'un temps variant de plusieurs jours à quelques mois.

Nous avons pu constater que par simple lavage à l'acétone, nous obtenions une base suffisamment pure pour son emploi ultérieur.

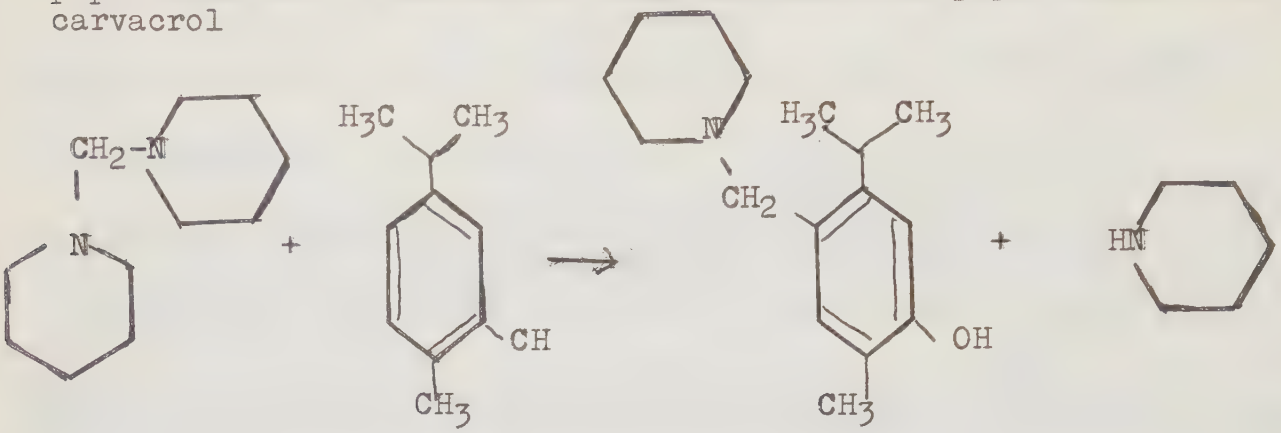
Si la base est un liquide, il faut extraire à l'éther, laver, sécher et distiller sous un bon vide pour éviter de décomposer le produit qui ne résiste pas dans la plupart des cas à une température supérieure à 150°C.

Au sujet des polyphénols comme la phloroglucine, l'hydroquinone, la résorcine ou le pyrocatéchol, on obtient des résines avec les amines libres; mais, DECOMBE a montré que l'emploi d'amines sous forme de chlorhydrates conduit aux bases de MANNICH correspondantes,(20) ce qui semble indiquer que les chlorhydrates sont moins réactifs que les amines libres.

2°) Emploi de formol déjà lié à l'amine

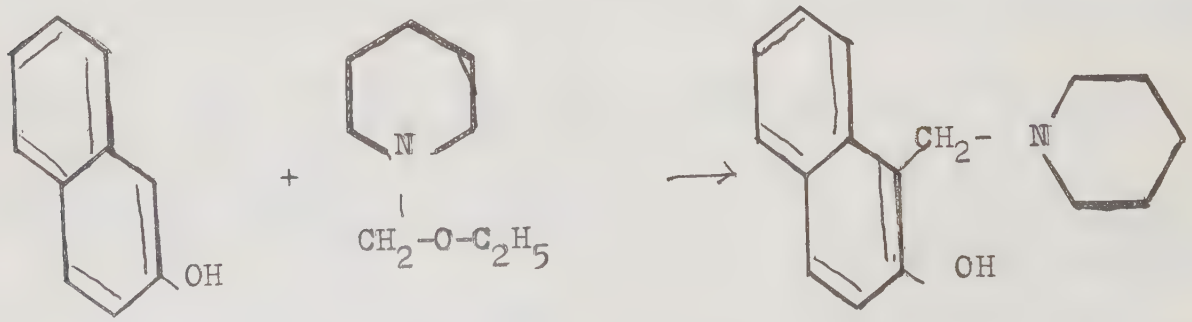
a) Les méthylène-bis amines

FELDMANN et WAGNER (2I) obtiennent, par condensation en solution dans l'alcool des phénols et des méthylène-bis amines, les bases de MANNICH correspondantes; ainsi l'action du méthylène-bis pipéridine sur le carvacrol donne naissance au pipéridinométhyl-4 carvacrol

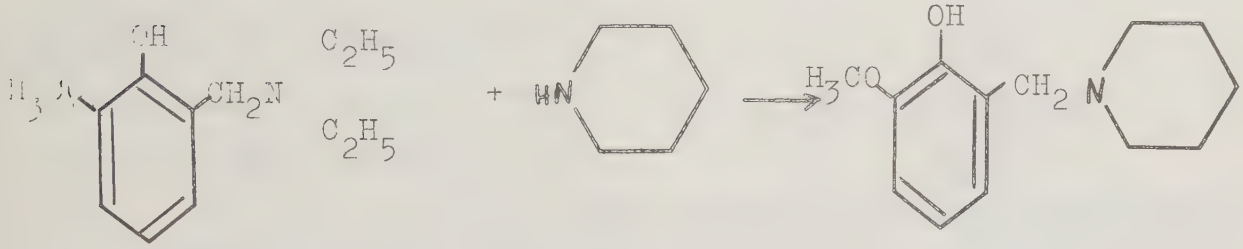


b) Les aminométhyl-éthyl éthers

La condensation selon HEOU FEO TSEOU ET CHANG TSING YANG(23) du pipéridinométhyléthyl-éther et de l'a-naphtol conduit au pipéridinométhyl-2 naphtol-I



Un dernier mode de synthèse qui n'appartient pas aux groupes précédents, fait appel à une propriété chimique des bases de MANNICH phénoliques; en effet par transamination sur une base on peut obtenir de nouvelles bases. Ainsi par action de la pipéridine sur le diéthyl-aminométhyl-gaïacol, on obtient le pipéridinométhyl-2 gaïacol (22) :



Les méthodes de préparations, que nous venons d'exposer, présentent toutes des inconvénients.

En effet, hormis la méthode au formol, ces dernières n'ont qu'un intérêt théorique, demandent plusieurs étapes et leurs rendements sont généralement faibles.

Quant à l'emploi du formol libre, nous avons vu que l'exothermicité de la réaction qui doit être contrôlée, favorise la polymérisation phénol-formol, et que, d'autre part le formol se trouvant en excès constant, on risque d'obtenir des dérivés polysubstitués.

Devant cet état de chose, nous avons pensé qu'un composé qui libérerait du formol au fur et à mesure des besoins, devrait améliorer les rendements, et que le trioxyméthylène pourrait jouer ce rôle; c'est ce que nous avons constaté.

En effet, la décomposition du trioxyméthylène est une réaction lente qui se traduit dans notre cas particulier, par un déficit constant du formol, vis à vis des autres réactifs, qui empêche la fixation de plus d'un radical aminométhyl, et d'autre part étant endothermique, nécessite un apport de chaleur qui se traduit par une augmentation de la vitesse de formation de la base. C'est ainsi que dans le cas de la synthèse du diéthylaminométhyl-2 phénol, nous avons pu obtenir un rendement final de l'ordre de 60 % de produit pur, alors que par la méthode habituelle nous ne dépassions guère 30 à 35 % .

Les différentes bases de MANNICH phénoliques que nous avons préparées sont exposées dans le tableau suivant :

AMINE	PHENOL	DERIVE OBTENU	PF.	REFERENCES
Pipéridine	Phénol	Pipéridino méthyl-2	huile	
"	O Crésol	"	huile	Julia M. (20a)
"	m-Crésol	"	56°	Auwers & Dombrowski(3)
"	p-Crésol	"	47°	Auwers & Dombrowski(3)
"	p-Méthoxy Phénol	"	huile	Auwers & Dombrowski(3)
"	p-Chloro Phénol	"	54°	Julia M. (20a)
"	Dichloro-2,4 Phénol	"	78°	Julia M. (20a)
"	Thymol	Pipéridino méthyl-4	I52°	Auwers & Dombrowski(3)
"	Diméthyl-3,5 Phénol	Pipéridino méthyl-2	97°	Auwers & Dombrowski(3)
"	p-Nitro Phénol	"	I36°	Burckhalter (I2a)
"	Gaïacol	"	98°	Auwers & Dombrowski(3)
"	α-Naphtol	"	I30°	Auwers & Dombrowski(3)
"	β-Naphtol	Pipéridino méthyl-I	9I°	Auwers & Dombrowski(3)
Diéthylamine	p-Chloro Phénol	Diéthylamino méthyl-2	huile	Burckhalter & Coll.(I2)
"	Phénol	"	huile	Julia M. (20a)
"	O-Crésol	"	huile	Julia M. (20a)
"	m-Crésol	"	huile	Julia M. (20a)
"	p-Crésol	"	huile	Julia M. (20a)

Les rendements sont de l'ordre de ceux de la littérature. Les points de Fusion pris sur Bloc Maquenne ne sont pas corrigés.

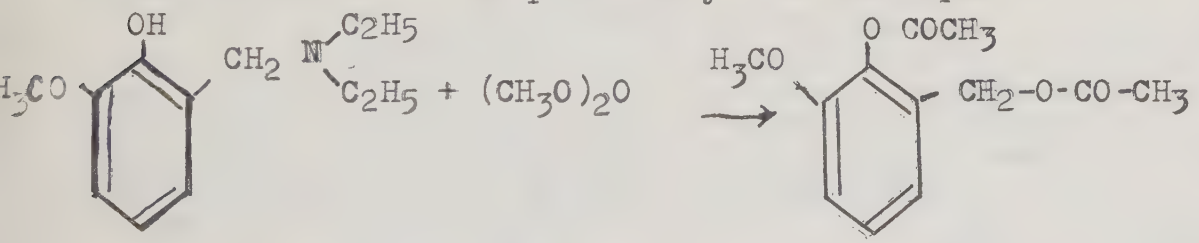
On a hésité longtemps quant à la position du radical aminométhyle. Généralement on sait que la fixation se fait en ortho du radical hydroxyle, mais on peut dire que les substituants, préexistants sur le noyau, jouent un rôle prépondérant dans son orientation.

C'est ainsi que le phénol est substitué, si on opère avec un excès d'amine et de formol, d'abord par un reste amino-méthyle en position-2, puis par un second en position-6 enfin par un troisième en position-4; mais jamais en position-4 seulement (I8, I9, 20).

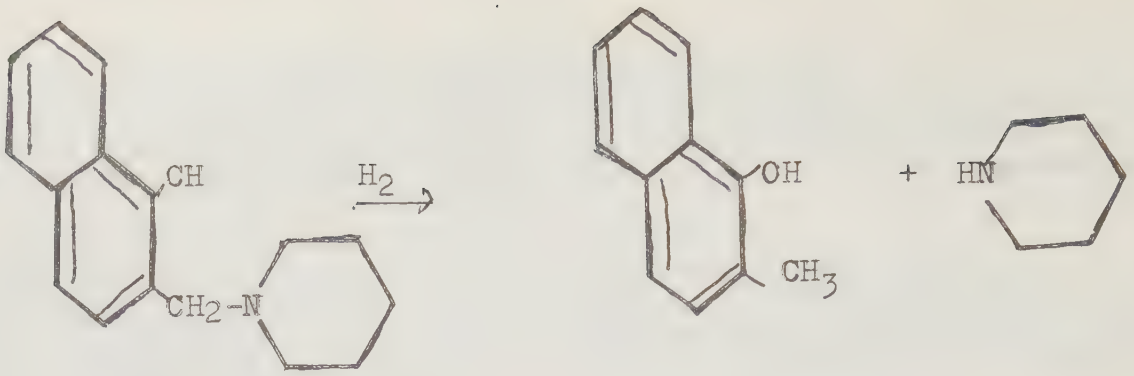
Par contre, dans le cas des phénols disubstitués en -2,5 le reste aminométhyle se fixe en -4 (I6, 2I).

Ces substitutions ortho et para se différencient par le fait que les dérivés para substitués sont solubles dans la soude 5% alors que les dérivés ortho-substitués ne le sont pas en raison de la chélation existante entre l'hydroxyle et l'azote. Cette propriété permettrait d'après BURCKHALTER (I2) la détermination de la substitution.

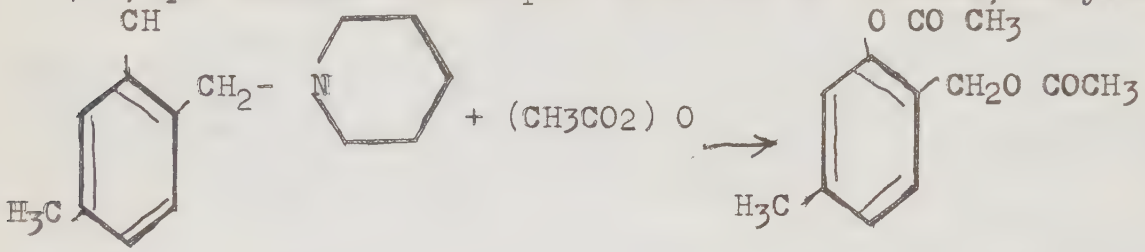
De nombreuses controverses ont eu lieu à ce sujet.
Ainsi dans le cas du gaïacol, MADINAVEITA (I8) place le reste aminométhyle en para alors que DECOMBE (20) le prétend en ortho. C'est ELIEL (22) qui démontre que ce groupement se fixe en ortho, en obtenant l'acétate de l'alcool ortho-vanillique, déjà connu, par traitement de la base par l'anhydride acétique.

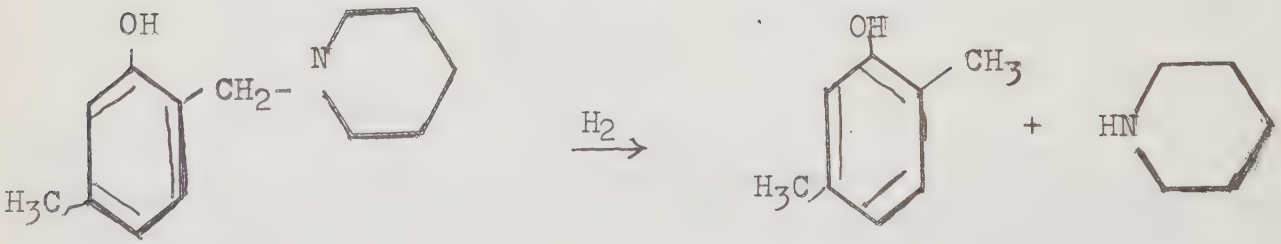


A propos de l' -naphtol, AUWERS & DOMBROWSKI (3) ainsi que HEOU FEO TSEOU & CHANG TSING YANG (23) placent le radical en position -4, FELDMANN & WAGNER (I7) ont contredit cette affirmation et ont admis que ce radical se place en -2; cette manière de voir a été confirmée par J.W. CORNFORTH, R.H. CORNFORTH & ROBINSON (2Ia) par réduction de la base en présence de chromite de cuivre, sous I00 atmosphères d'hydrogène vers 250°C; ils obtiennent ainsi le méthyl-2 naphtol-I ce qui démontre sans ambiguité la structure du produit de départ:



Au sujet du méta-crésol,nous avons pu confirmer que le radical se place en para du méthyle et en ortho de l'hydroxyle en obtenant l'acétate du méthyl-4 saligénol, en traitant le pipéridino-méthyl-2 méthyl-5 phénol par l'anhydride acétique. La position du reste aminométhyle avait été déjà démontrée par CALDWELL et THOMSON (I6) qui avaient obtenu par réduction de la base,le xylénol-2,5





De ces dernières constatations,nous pouvons écrire les règles qui régissent la fixation des restes aminométhyles au cours des réactions de MANNICH sur les phénols:

En dehors des substitutions -2,5 où le radical se fixe en para de l'hydroxyle,dans tous les autres exemples seule la position ortho est réactive; dans le cas d'une monosubstitution méta, le substituant aminométhylé se place en para de celle-ci.

II - PREPARATION DES BASES DE MANNICH PHENOLIQUES A PARTIR D'AUTRES ALDEHYDES QUE LE FORMOL.

Comme nous venons de le voir un grand nombre de bases de MANNICH phénoliques ont été préparées à partir du formol alors que seuls les naphtols (25) ont été condensés avec les aldéhydes aromatiques.

Nous nous sommes alors demandé pourquoi les bases de MANNICH des phénols monocycliques substitués sur le méthyl n'avaient jamais été préparés, et si cet état de choses était dû à une impossibilité réactionnelle.

Effectivement, nos essais de préparation de ce type de bases à partir des phénols monocycliques, selon les techniques utilisées dans le précédent paragraphe, n'ont donné aucun résultat.

C'est pourquoi, afin de contribuer à l'élucidation de ce problème, nous nous sommes proposé d'effectuer la condensation des phénols monocycliques avec des aldéhydes aromatiques ou aliphatiques et des amines secondaires.

Pour ce faire nous avons envisagé deux méthodes :

a) la condensation phénol, aldéhyde, amine, selon les techniques exposées précédemment en modifiant certaines conditions opératoires.

b) la condensation thermique des phénols avec les alkylméthylène bis-amines. Cette idée de préparation nous a été donnée par deux faits: le premier a été l'isolement du benzal-N,N' bis pipéridine dans le milieu réactionnel lors d'une condensation du méta-crésol avec le benzaldéhyde et la pipéridine, et, le second la méthode de FELDMANN et WAGNER exposée précédemment.

1°) Les aldéhydes aromatiques

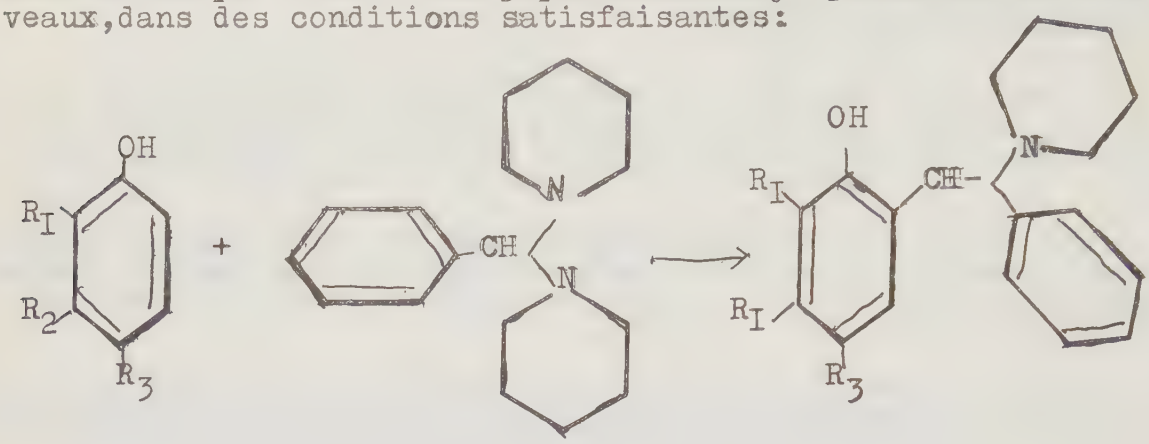
Nous avons choisi l'aldéhyde benzoïque comme aldéhyde aromatique de référence.

Comme nous l'avons déjà signalé, les essais de condensations selon la méthode de FELDMANN et WAGNER qui n'a été appliquée qu'au formol, des phénols avec le benzal -N,N' bis pipéridine en solution alcoolique, n'ont donné aucun résultat, les produits de départ étant récupérés.

Devant cet échec, nous avons pensé augmenter la réactivité des composés en fournissant de l'énergie au milieu, autrement dit en augmentant la température.

Effectivement, par condensation thermique, sans catalyseurs ni solvants, des phénols diversement substitués avec le benzal -N,N' bis pipéridine à une température de l'ordre de 140-150°C (une tempé-

rature supérieure diminue les rendements,l'annule même parfois) nous avons pu obtenir les pipéridinobenzyl-phénols,composés nouveaux,dans des conditions satisfaisantes:

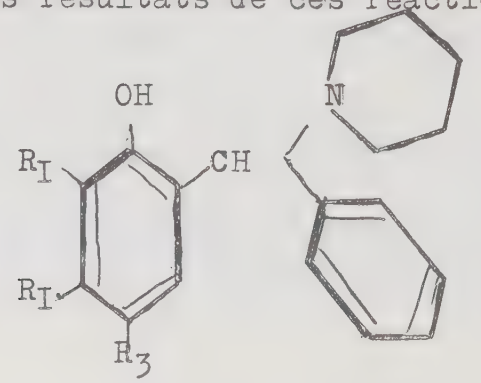


Par ailleurs,utilisant le mode de préparation général des bases de MANNICH phénoliques, nous avons pu obtenir les dérivés pipéridinobenzylés du para crésol et du para méthoxy phénol, à partir du benzaldéhyde,de l'amine et du phénol,après une ébullition à reflux de quatre heures en solution dans l'alcool. Cette technique qui ne donne pas de meilleur rendement demande plusieurs mois pour se réaliser,les dérivés,après avoir été amorcés par des cristaux obtenus par condensation thermique, ne cristallisant qu'au bout de ce laps de temps.

Il est à noter que le cas du méta crésol,dans les conditions de préparation précédentes, en ayant soin de maintenir l'ébullition de la solution alcoolique pendant quarante-huit heures, nous avons pu obtenir le pipéridinobenzyl méta crésol au bout de huit jours par recristallisation dans une solution alcoolique aqueuse.

Une autre méthode qui pourrait être généralisée,mais que nous n'avons pas poursuivie,consiste à faire réagir en solution dans la pyridine et à reflux pendant deux heures,le benzal-N,N' bis pipéridine avec le para crésol on obtient ainsi dans de bonnes conditions le pipéridinobenzyl-2 méthyl-4 phénol.

Les résultats de ces réactions sont résumés dans le tableau suivant:



N°	CORPS DE DEPART	CORPS OBTENU	SUBSTITUANTS R_1	R_2	R_3	P.F.	Formule	ANALYSES	C	H	N
I	Phénol	Pipéridino benzyl-2 Phénol	H	H	H	110°	$C_{18}H_{21}NO$	Calc.%	80,86	7,92	5,24
								Tr. %	81,29	8,01	5,34
II	o-Crésol	Pipéridino-benzyl-2 Méthyl-6 Phénol	CH_3	H	H	90°	$C_{19}H_{23}NO$	Calc %	81,10	8,24	4,98
								Tr. %	81,02	8,43	5,10
III	m-Crésol	Pipéridino benzyl-2 Méthyl-5 Phénol	H	CH_3	H	84°	$C_{19}H_{23}NO$	Calc.%	81,10	8,24	4,98
								Tr. %	80,90	8,36	5,03
IV	p-Crésol	Pipéridino Méthyl-2 Méthyl-4 Phénol	H	H	CH_3	116°	$C_{19}H_{23}NO$	Cal. %	81,10	8,24	4,98
								Tr. %	81,23	8,35	
V	p-Méthoxy Phénol	Pipéridino Méthyl-2 Méthoxy-4 Phénol	H	H	OCH_3	100°	$C_{19}H_{23}NO_2$	Cal. %	76,73	7,8	4,71
								Tr. %	76,98	7,92	4,75
VI	o-Phényl Phénol	Pipéridino Méthyl-2 Phényl-6 Phénol	C_6H_5	H	H	174°	$C_{24}H_{25}NO$	Cal. %			4,08
								Tr. %			3,96
VII	β-Naphtol	Pipéridino benzyl-1 Naphtol-2	Benzo-3-4			197°		Point de Fusion mélangé avec un échantillon authentique préparé selon(25)			

Les rendements pour toutes ces opérations sont de l'ordre de 60 %

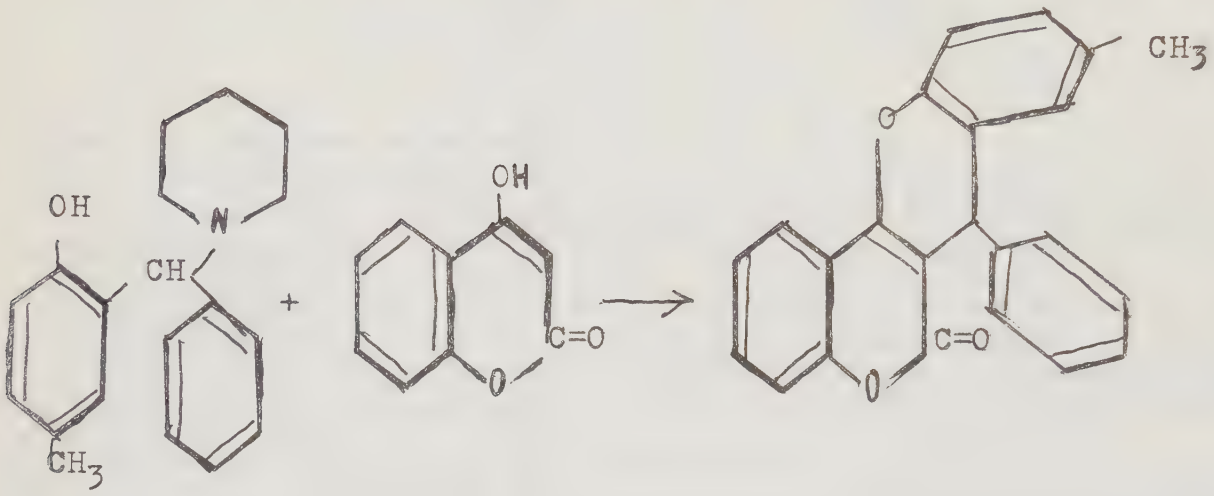
Les Points de Fusion pris sur Bloc Maquenne ne sont pas corrigés.

L'analyse,la solubilité dans les acides,la formation des chlorhydrates des solutions éthétrées par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux et leur insolubilité dans les alcalis sont en accord avec les structures que nous leur avons attribuées.

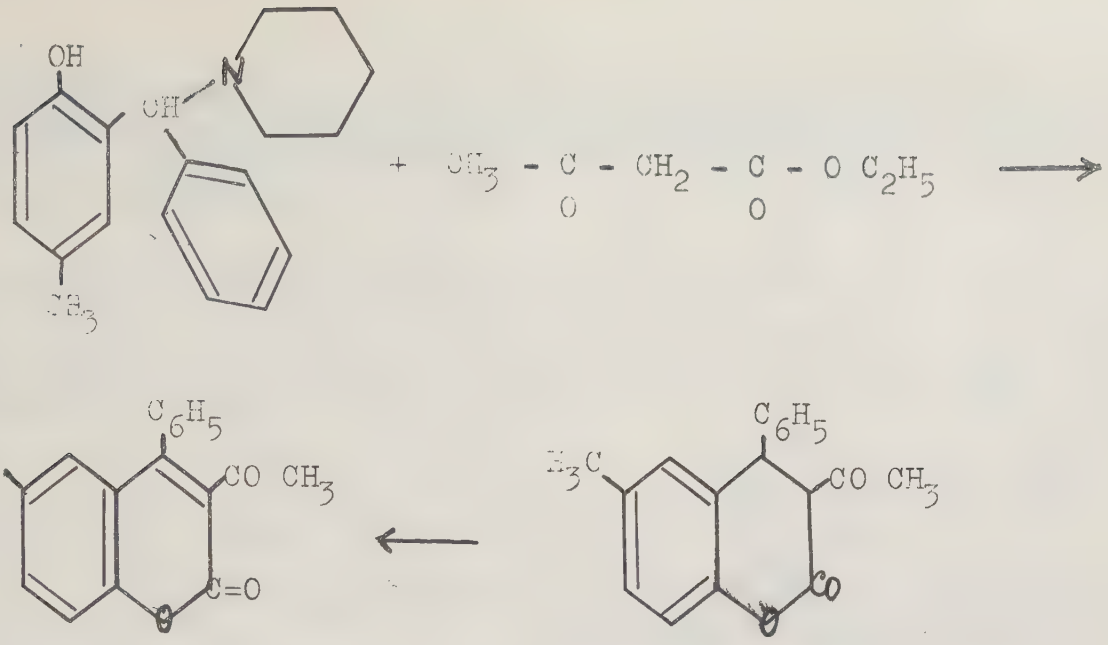
La démonstration a été amenée pour deux d'entre elles,sans ambiguité,par MOLHO (26,26a): le pipéridinobenzyl para-crésol et le pipéridinobenzyl- para-méthoxy phénol

a) Le pipéridinobenzyl-2 méthyl-4 phénol

Il le condense d'une part avec l'hydroxy-4 coumarine et obtient la méthyl-6' phényl-4 chroméno-24,3',3,4 coumarine

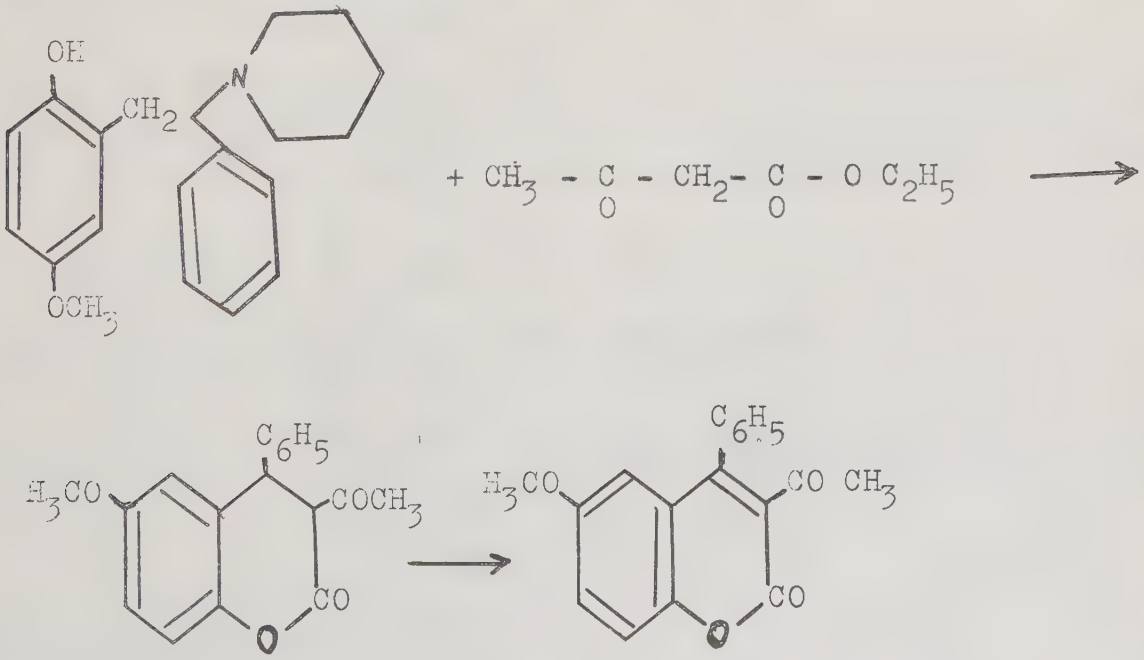


et,d'autre part par condensation avec l'acétylacétate d'éthyle,il obtient la phényl-4 méthyl-6 acétyl-3 dihydro-3,4 coumarine qui par déshydrogénation donne la phényl-4 méthyl-6 acétyl-3 coumarine dont la structure a été prouvée par l'analyse et par son point de fusion mélangé avec un échantillon authentique:

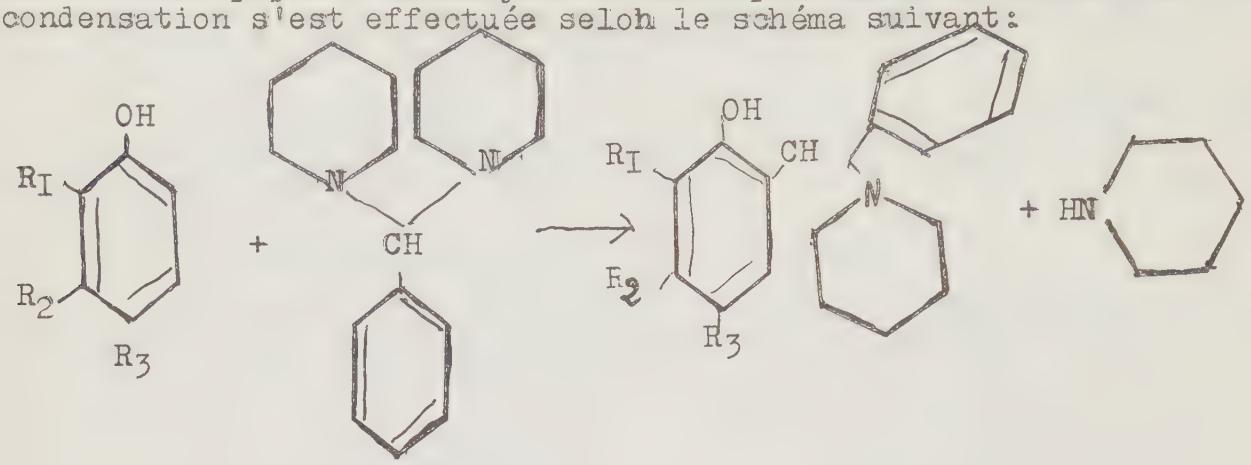


b) Le pipéridinobenzyl-2 méthoxy-4 phénol

Il obtient par condensation de ce composé avec l'acétylcétate d'éthyle, l'acétyl-3 méthoxy-6 phényl-4 dihydro-3,4 coumarine qui par déshydrogènation conduit à la coumarine correspondante; la structure de ce composé a été vérifiée par l'analyse et par son point de fusion mélangé avec un échantillon authentique.



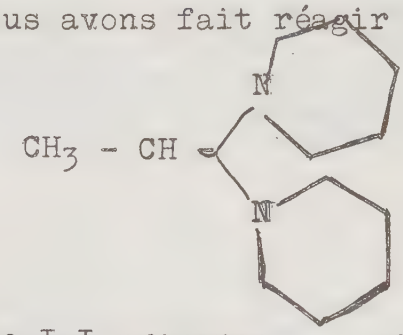
Ces dernières réactions montrent que nous avons bien obtenu les dérivés pipéridinobenzylés et nous pouvons donc écrire que la condensation s'est effectuée selon le schéma suivant:



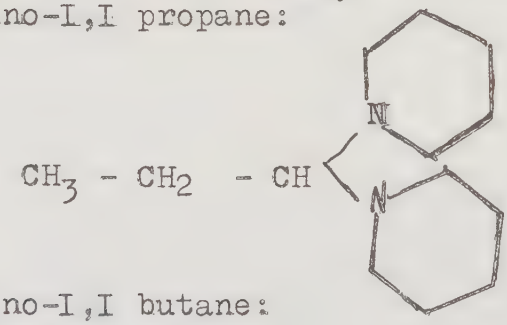
2°) Les aldéhydes aliphatiques

Malgré la multiplicité de nos essais, quelle que soit la méthode utilisée, les condensations n'ont jamais abouti.

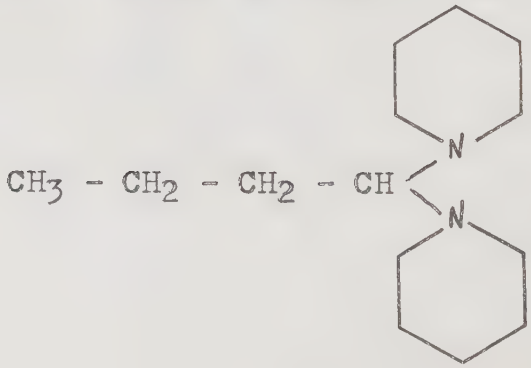
En effet, nous avons fait réagir soit le bis pipéridino-I,I éthane:



soit le bis pipéridino-I,I propane:



soit le bis pipéridino-I,I butane:



(Produits que nous avons préparés et dont les caractéristiques physiques correspondent aux données de la littérature) successivement avec les naphtols, le phénol, les crésols ortho , méta et para dans les conditions suivantes:

a) Thermiquement, sans catalyseurs ni solvant, à différentes températures toujours inférieures à 150°C

b) En solution soit dans le toluène, soit dans le xylène, soit dans la pyridine, à reflux durant des périodes de quelques minutes à plusieurs heures.

Nous avons toujours obtenu des produits huileux que nous n'avons jamais pu distiller même à de très faibles pressions, les produits se décomposant avant d'atteindre un palier.

Des essais de purification, faits à partir des chlorhydrates n'ont pas été concluants; les composés obtenus étant des gommes incristallisables.

Des tentatives de préparations faites d'après les méthodes habituelles ont conduit aux mêmes échecs.

Il semble donc qu'on ne puisse obtenir des bases de MANNICH phénoliques substituées par des restes aliphatiques sur le méthyle.

B - MECANISME DE LA REACTION

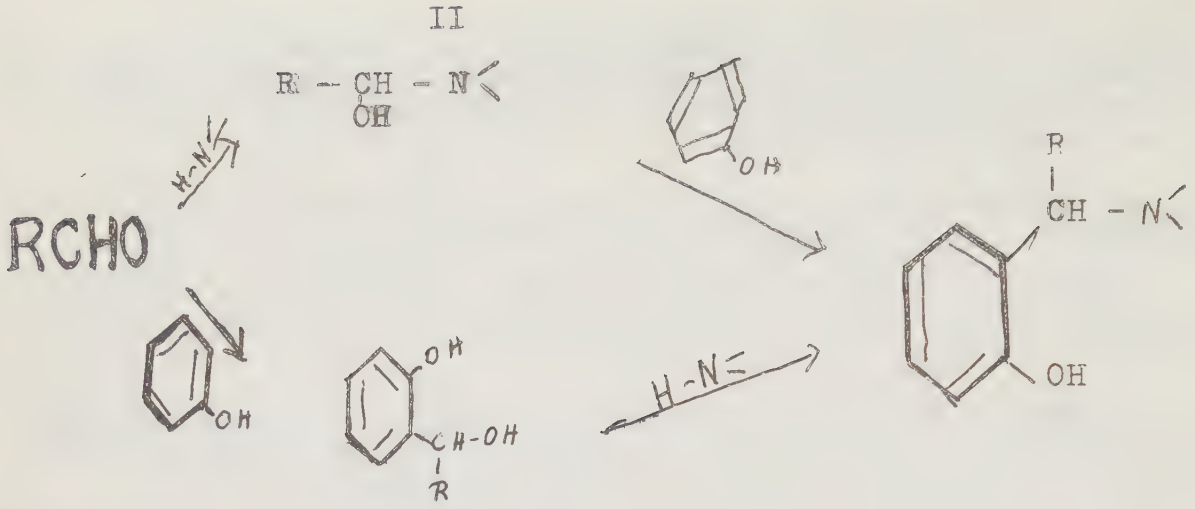
Les travaux antérieurs et la contribution que nous avons apportée dans la préparation des bases de MANNICH phénoliques, nous laisse entrevoir un mécanisme possible de condensation.

En effet, deux processus ont été proposés (27a)

1) formation initiale par action de l'aldéhyde sur le phénol d'un dérivé β-hydroxyléqui réagit ensuite sur l'amine.

2) formation, par addition de l'aldéhyde sur l'amine, d'un composé N-hydroxy-méthylé qui réagit ensuite sur le phénol.

Ces deux modes de condensation sont résumés dans le schéma suivant :



I

Pour notre part, nous envisageons, en accord avec FELDMANN ET WAGNER (2I) que l'intermédiaire le plus probable est le composé N-Hydroxy-méthylé

I— La formation des dérivés N-hydroxy méthylés est plus rapide que celle des composés β-hydroxylés

2— Nous avons pu isoler lors de nos essais de condensation des phénols avec le benzaldéhyde et la pipéridine, le benzal -N,N' bis pipéridine

3— Le benzal N,N' bis pipéridine se condense avec les phénols pour donner les pipéridinobenzyl-phénols.

EN CONCLUSION, nous avons pu montrer au cours de ce chapitre que:

I°) L'emploi de trioxyméthylène dans la préparation des bases de MANNICH phénoliques au lieu du formol aqueux, donne des rendements au moins égaux, sinon supérieurs à ceux obtenus par la méthode classique, avec cet avantage qu'il donne moins de polysubstitutions et de résines.

2°) Nous avons pu préparer les pipéridinobenzyl-2 phénols, composés inconnus, dans de bonnes conditions par une méthode originale qui consiste en la condensation thermique du benzal-N,N' bis pipéridine avec les phénols.

3°) L'isolement du benzal N,N' bis pipéridine au cours d'une de nos préparations, et sa condensation avec les phénols pour donner des bases phénoliques sont des arguments en faveur d'un composé N-Hydroxy-méthylé intermédiaire dans la réaction de MANNICH.

PARTIE EXPERIMENTALE

I°)- AMINO-METHYL-PHENOLS (Méthode générale)

0,I mole de phénol est dissoute dans environ trois fois son poids d'alcool. On ajoute à cette solution le mélange équimoléculaire de formol et d'amine; cette addition est effectuée avec précaution, en refroidissant pour éviter tout échauffement excessif.

Si le trioxyméthylène est utilisé à la place du formol commercial à 33 %, le mélange des réactifs est fait dans l'alcool puis porté à ébullition; cette dernière est maintenue jusqu'à ce que presque tout le trioxyméthylène soit dissous.

Le produit de la réaction dans les deux cas précédents est alors porté en glacière durant une période de quelques heures à plusieurs mois pour obtenir soit un solide apparu dans le milieu réactionnel qui est essoré puis lavé à l'acétone, soit une huile qu'on traite comme suit:

Extraction à l'éther, séchage de la solution éthérée sur sulfate de sodium, évaporation à sec après filtration et distillation sous vide (environ 2 mm) en ne récupérant que la fraction pour laquelle la température reste stable (intervalle de 5°C) ce qui diminue notablement les rendements mais donne un produit utilisable. Les produits obtenus sont décrits dans le tableau de la page I0.

2°)- PIPERIDINOBENZYLPHENOLS (Méthode générale)

2,5 g de benzal-N,N' bis pipéridine sont mélangés à 0,I mole de phénol puis chauffés pendant une heure à une heure et demie à I50°C dans l'appareillage suivant: Un ballon de 25 cm3 à col large surmonté d'une petite colonne de I5 cm. environ muni d'un ajustage latéral permettant l'évacuation des produits de distillation.

A la fin de l'opération, le résultat de la condensation thermique est dissous dans 50 cm3 à I00 cm3 d'éther. La solution éthérée est extraite par 20 à 30 cm3 de soude 5% puis lavée à l'eau jusqu'à neutralité. La fraction éthérée obtenue est séchée puis évaporée sous vide à sec. Le résidu huileux est dissous dans 20 cm3 d'alcool auquel on ajoute suffisamment d'eau pour qu'un précipité apparaisse. On abandonne alors et au bout de quelques jours, quelques cristaux se forment; on les isole, puis les cristallise dans l'acétone ou dans l'alcool. La solution alcoolique est décantée, puis abandonnée après avoir ajouté quelques cristaux. L'huile résiduelle est redissoute dans l'alcool, additionnée d'un peu d'eau puis traitée

comme précédemment. L'opération est recommencée plusieurs fois jusqu'à ce que toute l'huile soit cristallisée entièrement. Les rendements sont bons; on recueille entre 1,5 et 2,5 g.

Les résultats sont résumés dans le tableau page 15.

3°)- PIPERIDINOBENZYL-2 METHYL-4 PHENOL (IV)

a) 10 g. de benzaldéhyde, et 8,5 g. de pipéridine sont dissous dans 30 cm3 d'alcool avec 10 g. de para crésol. Cette solution est chauffée à reflux pendant quatre heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous vide puis abandonné plusieurs mois. L'addition de quelques cristaux de (IV) obtenus par la méthode précédente favorise la cristallisation qui est complète au bout de plusieurs mois .

PF = 116°C
Rt = 6 g

Analyse $C_{19}H_{23}NO$	Calc. % :	C : 81,10	H : 8,24	
	Tr. % :	C : 81,23	H : 8,35	

b) 1,3 gr de benzal-N,N' bis pipéridine est chauffé avec 0,55 gr de paracrésol, en solution dans 20 cm3 de pyridine, à reflux pendant 2 h. La solution pyridinique obtenue est évaporée sous vide sur bain-marie, à sec. Le résidu dissous dans l'éther est traité par la soude 5 % pour éliminer l'excès de phénol de départ. La fraction éthérée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium, puis extraite par l'acide chlorhydrique. La fraction acide, débarrassée de son éther est filtrée puis neutralisée par la soude 10 %. Le précipité obtenu est essoré, séché, puis recristallisé dans l'acétone. On obtient environ 1 gr de produit. Le point de fusion et le point de fusion mélangé avec deux échantillons obtenus par les méthodes précédentes ne sont pas abaissés.

4°)- PIPERIDINOBENZYL-2 METHYL-5 PHENOL (III)

2,2 gr de métacrésol et 1,7 gr de pipéridine sont mis en solution dans 50 cm3 d'alcool auxquels on ajoute 2,1 gr de benzaldéhyde. Cette solution est chauffée à reflux pendant 48 h, puis concentrée à sec sous vide. Le résidu est traité comme dans le cas de la méthode générale (voir page 22), c'est-à-dire par une solution hydroalcoolique. On obtient ainsi 2 gr de pipéridinobenzyl-2 méthyl-5 phénol (III)

PF = 84°C

Analyse $C_{19}H_{23}NO$	Calc. % :	C : 81,10	H: 8,24	N:4,98
	Tr. % :	C : 80,90	H: 8,36	N:5,03

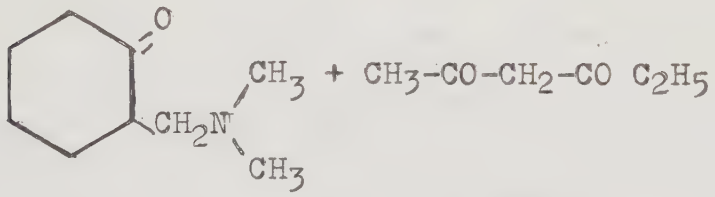
DEUXIEME CHAPITRE

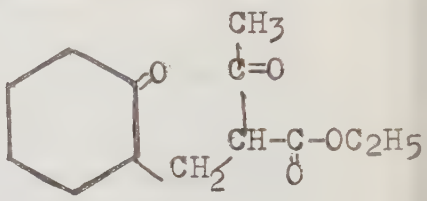
CONDENSATION DES BASES DE MANNICH PHENOLIQUES AVEC LES PHENOLS

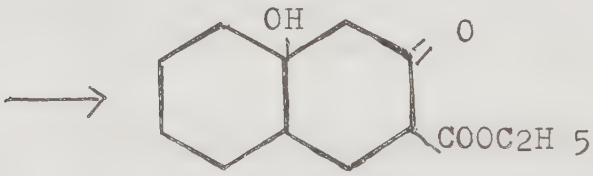
En 1906, AUWERS et DOMBROWSKI (2) ont montré que sous l'action de bases fortes, les bases de MANNICH phénoliques donnaient des dérivés du dihydroxy-2,2' diarylméthane par perte d'une molécule de formaldéhyde et de deux moles de pipéridine.

Depuis, les bases de MANNICH en général, ont été urilisées comme agent d'alkylation.

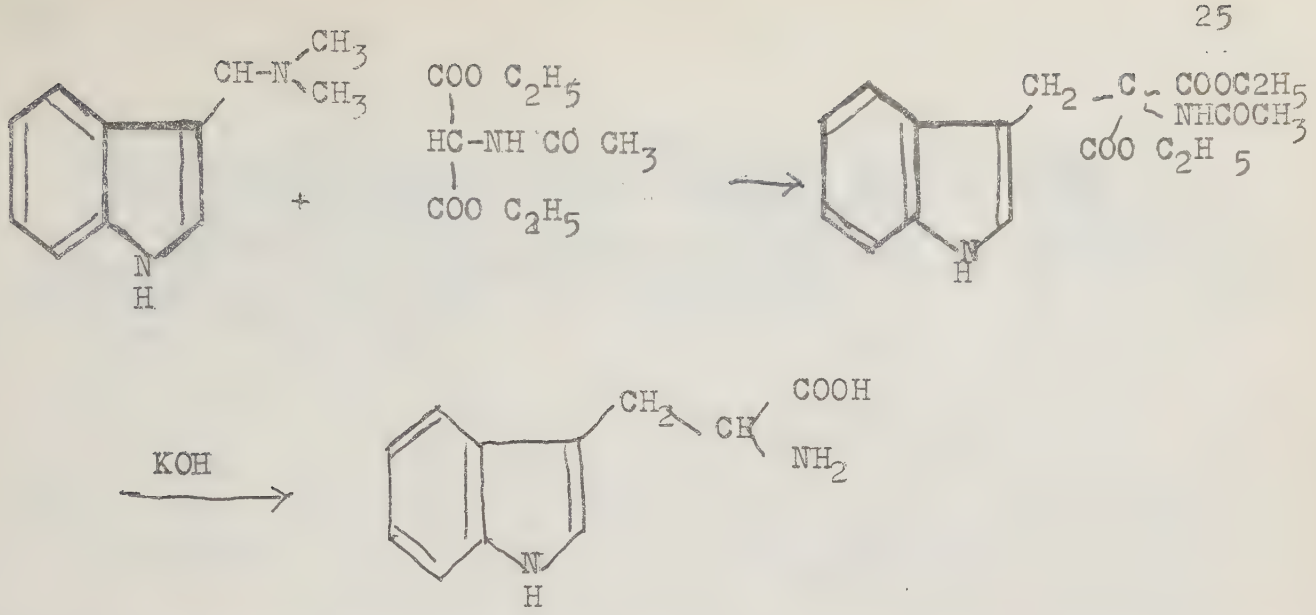
Ainsi, MANNICH, KOCH et BORKOWSKY (28a), traitant l'acétylacétate d'éthyle par la diméthylamino-2 cyclohexanone obtiennent, avec un excellent rendement, un dérivé de la décalone:



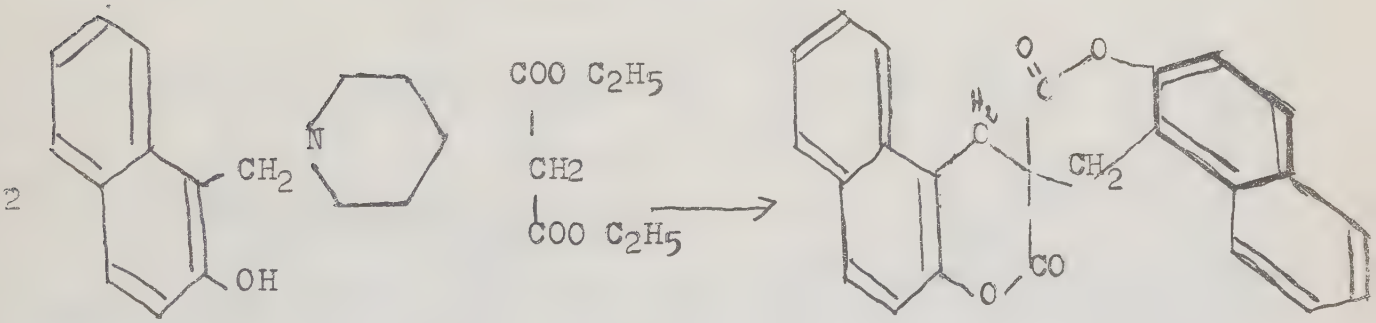




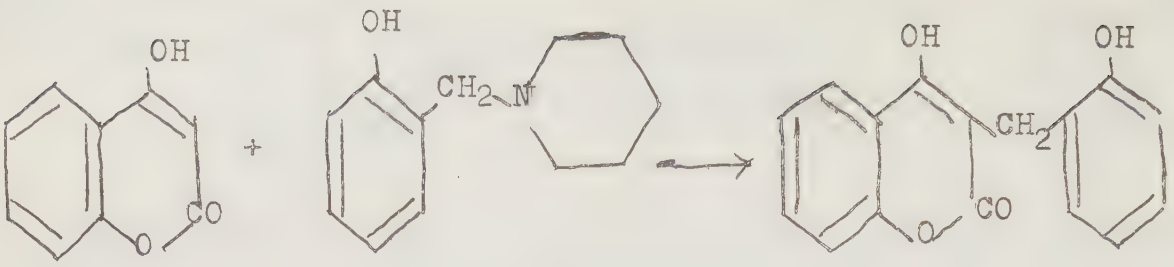
HOLLAND et NAYLER (A8b) préparent le tryptophanne par condensation de l'α-acétamino malonate d'éthyle avec la gramine:



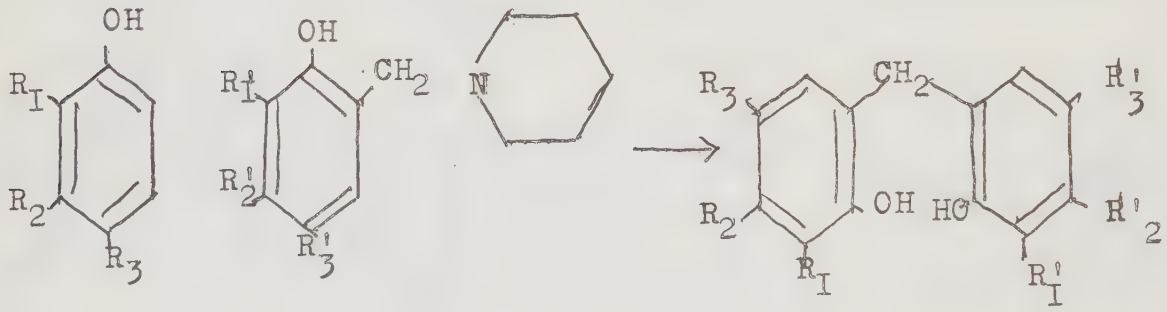
MOLHO ET GERPHAGNON(25a) condensent la malonate d'éthyle avec le pipéridinométhyl-I naphtol-2 et obtiennent:la spiro-3,3' bis (dihydro-3,4 benzo-5,6 coumarine)



Enfin MOLHO (26), pour ne citer que ces réactions,condense thermiquement sans catalyseurs ni solvant,l'hydroxy-4 coumarine avec le piparidino méthyl-2 phénol, et obtient la dihydroxy-4,2' phényl-3 coumarine:



Les réactions d'alkylation à partir des bases de MANNICH phénoliques semblent être générales; aussi avons-nous essayé d'obtenir les dihydroxy-2,2' diarylméthanes symétriques et dissymétriques par condensation de ces bases avec les phénols.



De nombreux composés dérivés du dihydroxy-2,2' diphénylméthane ont été et sont utilisés pour leurs activités antifongiques (27) (mildiou) ou insecticides (antimites); certains d'entre eux ont des propriétés anthelmentiques ou bactériostatiques (28)

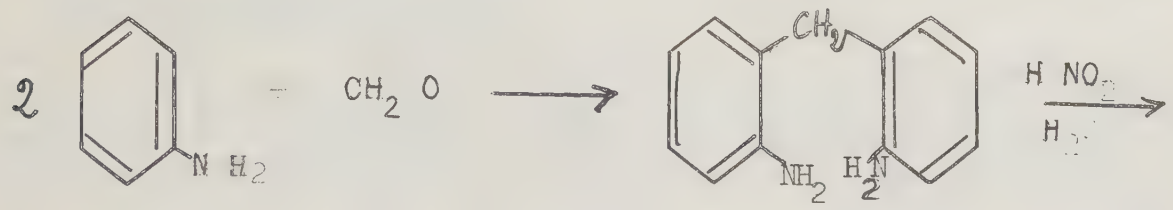
La plupart d'entre eux sont connus sous le nom de G:
Ainsi le G4 est le dihydroxy-2,2' dichloro-5,5' diphénylméthane
le G5 le dihydroxy-2,2' tetrachloro-3,3', 5,5', etc.....

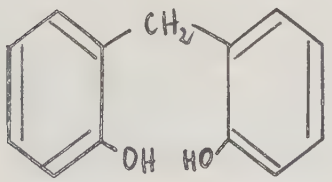
Nous remarquons que ces composés ont tous le groupement hydroxyle en ortho du pont méthylène. En vertu de leurs propriétés, il nous a semblé intéressant de rechercher une nouvelle méthode de préparation.

Les méthodes de synthèse décrites peuvent se classer en deux groupes:

1°) CONDENSATION DES AMINES AROMATIQUES AVEC LE FORMOL

On obtient selon TRILLAT et CAMBIER (28) les dérivés du diammino-2,2' diphénylméthane; ces composés diazotés puis hydrolysés conduisent aux dihydroxy-2,2' diarylméthane :

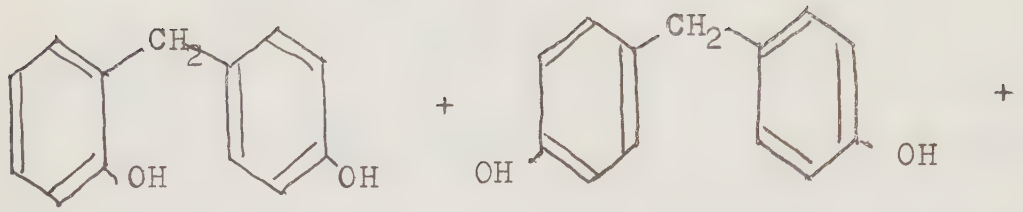


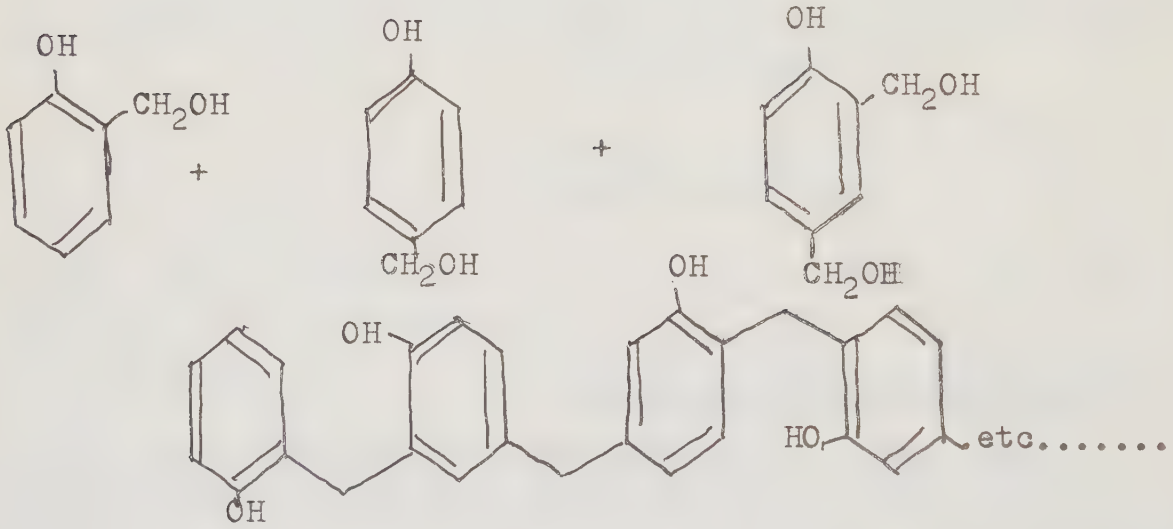


2°) CONDENSATION PHENOL-FORMOL

Elle conduit directement aux dihydroxy-2,2' diarylméthanes symétriques en milieu neutre ou acide. Mais cette méthode présente l'inconvénient de donner à côté des produits cherchés, des composés secondaires nuisant à leur isolement et qui sont parfois présents en quantité égale ou supérieure aux corps intéressants.

C'est ainsi que la condensation du phénol avec le formol donne à côté du dihydroxy-2,2' diphénylméthane, plusieurs méthylol-phénols, deux autres dihydroxy-2,2' diphénylméthanes et des résines qui ont reçu des applications industrielles connues sous le nom de bakélites, novolak, etc....





L'étude de la réaction par FINN et MUSTY (30) a montré que le dérivé dihydroxy-2,2' ne se formait pas aux fortes concentrations acides.

La complexité de la réaction et le nombre des produits obtenus sont très explicites si nous nous référons au mémoire de PEER (31) concernant leur chromatographie.

Dans ces conditions,il nous a paru intéressant de rechercher une méthode donnant plus facilement accès, non seulement aux dérivés symétriques,mais encore aux dérivés dissymétriques des dihydroxy-2,2' diarylméthanes qui pourraient avoir les mêmes activités.

Pour ce faire,nous avons envisagé deux méthodes:

a) La condensation des dérivés orthochlorométhylés des phénols avec les phénols.

b) La condensation des bases de MANNICH phénoliques avec les phénols.

I- PREPARATION DES DIHYDROXY-2,2' DIARYLMETHABES A PARTIR DES DERIVES CHLOROMETHYLES.

Bien que nous ayons décrit le dihydroxy-2,2' diméthyl-3'5 benzo-5,6 diphénylméthane obtenu par SHEARING et SMILES (32) à partir du chlorométhyl-6 diméthyl-2,4 phénol et du naphtol-2,cette méthode de préparation reste localisée à des cas particuliers, et nous n'avons pas pu,la généraliser.

En effet, bien que la chlorométhylation des phénols conduise généralement à des composés polymérisés mal définis, SOMMELET et MARSZAK(33,34) utilisent les chlorocarbonates mixtes des phénols réussissent la chlorométhylation de ces esters;mais,le groupementchlorométhyle se place en para de l'hydroxyle,comme l'a prouvéSOMMELET,en transformant,par traitement à l'hexaméthylène-tétramine,le dérivé chlorométhylé d'un chlorocarbonate mixte du phénol en aldéhyde para hydroxybenzoïque.

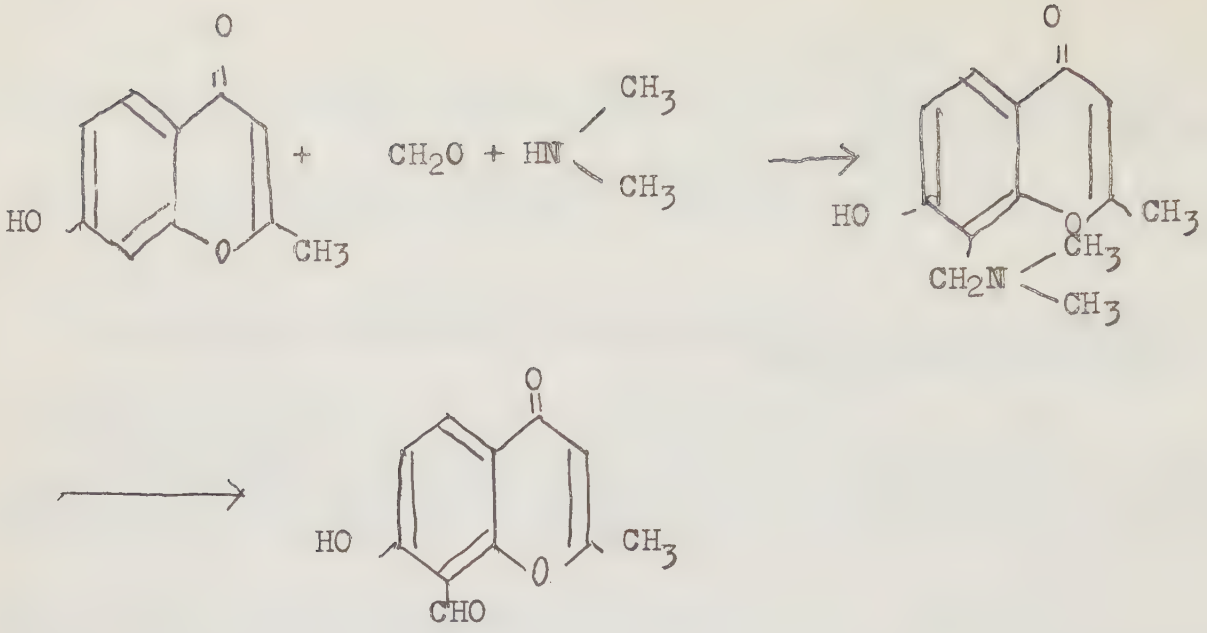
La chlorométhylation des esters phénoliques comme l'anisole conduit également aux dérivés para substitués.

En raison de la position para du radical chlorométhyle, les produits de condensation avec les phénols seront des dihydroxy-2,4' diaryl-méthanes qui ne sont pas les produits cherchés.

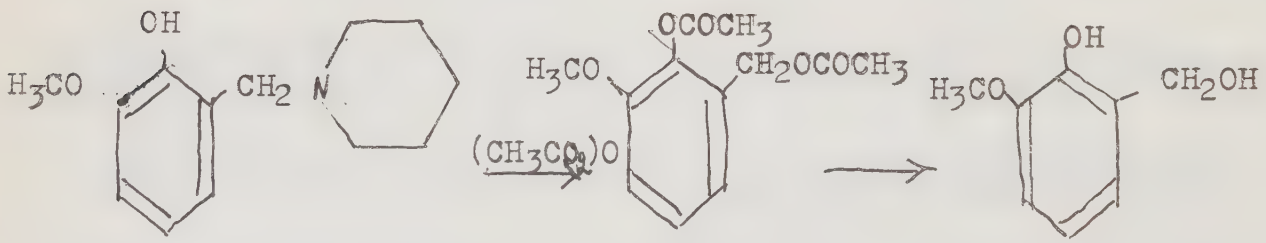
II- PREPARATION DES DIHYDROXY-2,2' DIARYLMATHANES A PARTIR DES BASES DE MANNICH PHENOLIQUES

Nous avons exposé en début de chapitre quelques réactions qui montrent que les bases de MANNICH sont utilisées comme agent d'alkylation. Mais une des raisons majeures qui nous a incité à les employer est leur grande analogie réactionnelle avec les dérivés chlorométhylés.

Effectivement, de même que les dérivés chlorométhylés sont transformés en aldéhydes par la réaction de SOMMELET,les bases de MANNICH phénoliques donnent dans les mêmes conditions,les aldéhydes.Ainsi DA RE,VERLICCHI et SETNIKAR (37) traitant la base de MANNICH d'une chromone hydroxylée en position-7 par l'hexaméthylène tétramine,dans les conditions de la réaction de SOMMELET,obtiennent la chromone formylée en -8 dont la structure a été prouvée par formylation selon DUFF (38) de la chromone de départ:

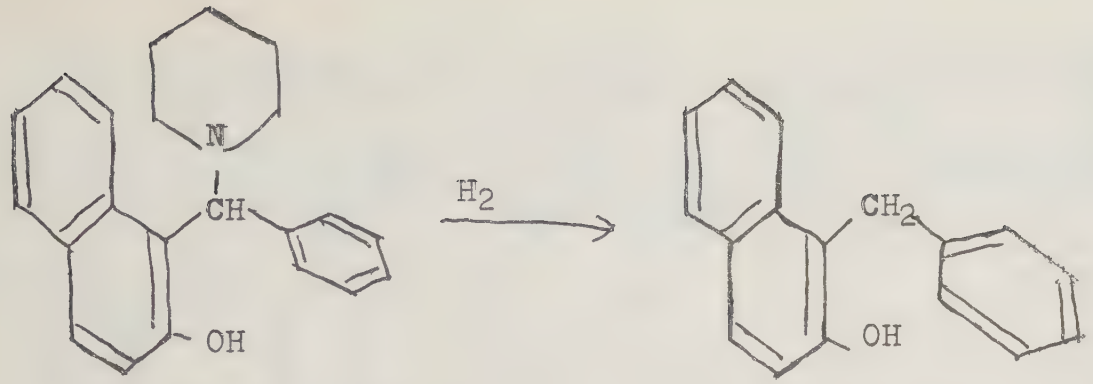


L'hydrolyse des dérivés chlorométhylés conduit aux méthylols correspondants alors que les bases de MANNICH phénoliques traitées par l'anhydride acétique donnent les acétates des saligénols:



Comme pour les dérivés chlorométhylés, le traitement des bases de MANNICH phénoliques par les cyanures alcalins conduit aux acides phényl-acétiques (39) (Voir page 4).

Enfin que pour ne citer qu'une dernière analogie, la réduction des bases phénoliques par l'hydrogène conduit aux dérivés désaminés; ainsi par réduction du pipéridinobenzyl-I naphtol-2 nous avons pu obtenir le benzyl-I naphtol-2 :



La structure de ce composé a été prouvée par point de fusion mélangé avec un échantillon authentique.

Cette similitude de propriétés entre les bases de MANNICH phénoliques et les dérivés chlorométhylés d'une part, l'examen des travaux de MOLHO d'autre part, nous a permis d'envisager une possibilité de condensation de ces bases avec les phénols.

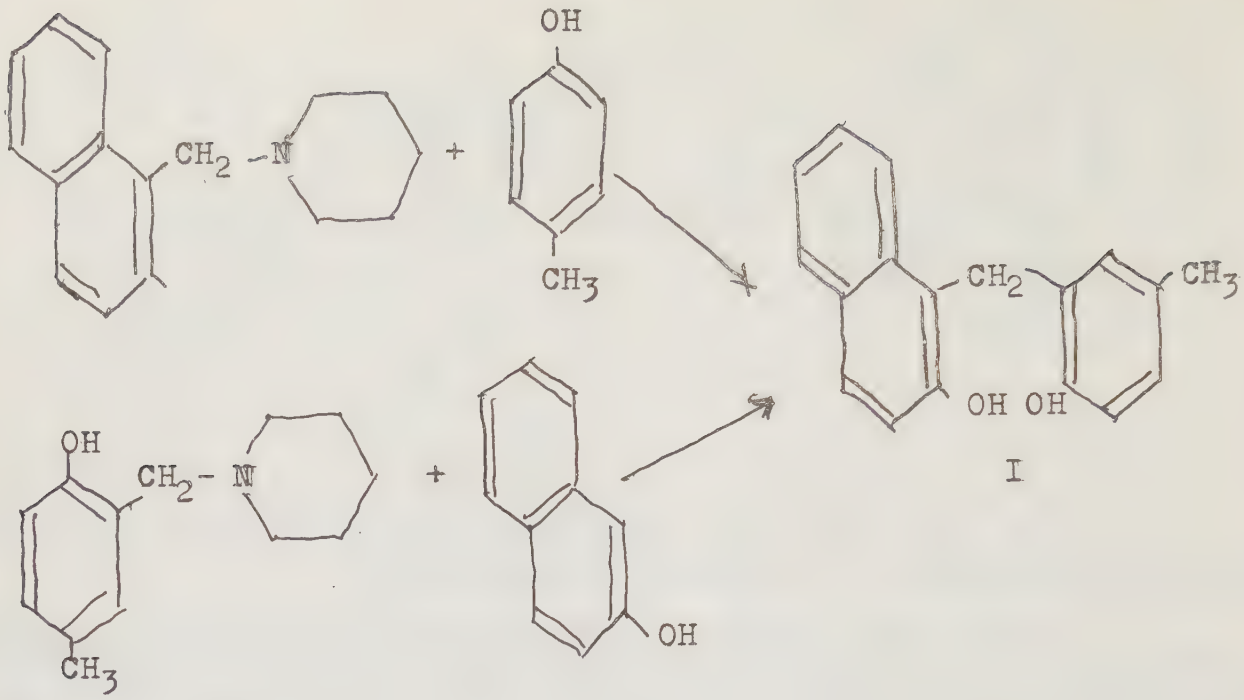
En effet, les composés chlorométhylés se condensent avec les phénols et les hydroxy-4 coumarines sont hydroxybenzylés par les bases de MANNICH phénoliques; or, l'hydroxyle en -4 des coumarines est énolique et nous savons que les énols ont des propriétés chimiques voisines de celles des phénols.

Nous avons donc ici, une argumentation en faveur d'une possibilité de condensation entre les bases de MANNICH phénoliques et les phénols. C'est ce que nous avons constaté.

Effectivement,par condensation thermique,sans catalyseurs ni solvants, à une température de l'ordre de 200°C,nous avons obtenu:

I°) LE DIHYDROXY-2,2' METHYL-5' BENZO-5,6 DIPHENYLMETHANE(I)

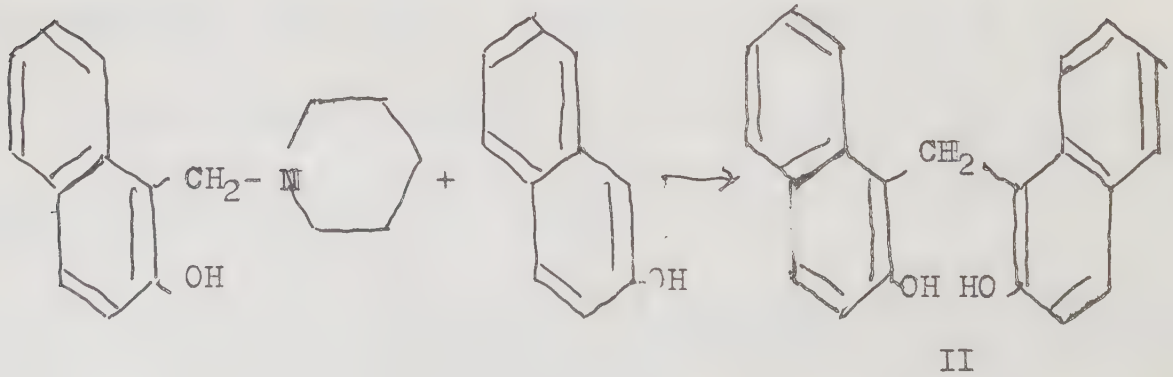
aussi bien par condensation du pipéridinométhyl-1 naphtol-2 avec le para crésol que par condensation du pipéridinométhyl-2 méthyl-4 phénol avec le β-naphtol



La structure de (I) a été prouvée par ses propriétés chimiques: solubilité dans les alcalis et cyclisation en xanthène par l'acide sulfurique concentré en solution dans l'acétate d'éthyle, puis confirmée par son analyse.

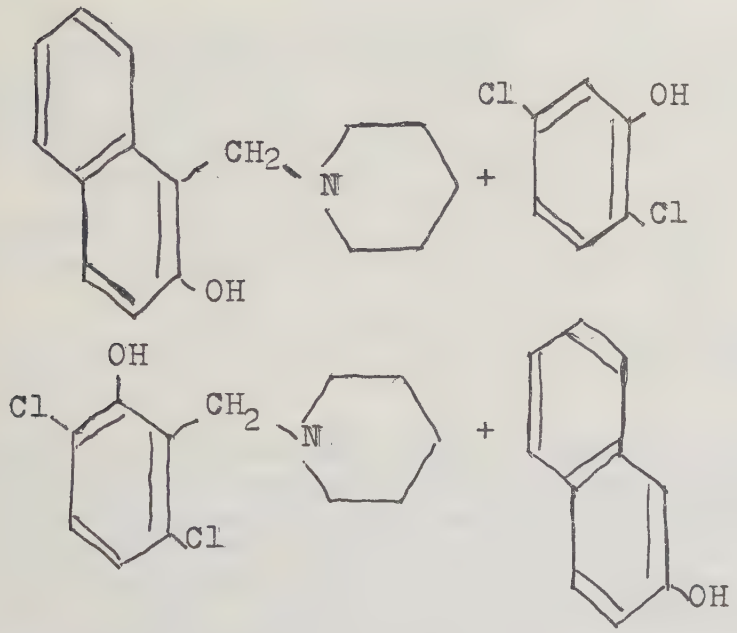
2°) LE DIHYDROXY-2,2' DIBENZO-5,6,5',6' DIPHENYLMETHANE (II)

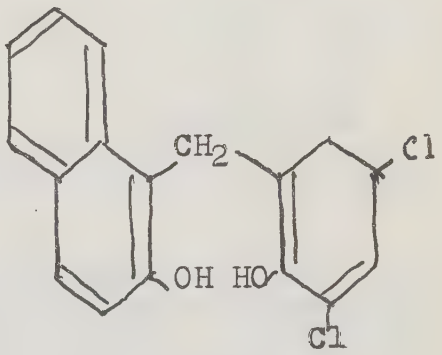
avec un excellent rendement par condensation du pipéridinométhyl-I naphtol-2 avec le β-naphtol. (II) donne un point de fusion mélangé avec un échantillon authentique non abaissé.



3°) LE DIHYDROXY-2,2' DICHLORO-3',5' BENZO-5 DIPHENYLMETHANE (III)

avec un rendement moyen aussi bien par condensation du pipéridinométhyl-I naphtol-2 avec le dichloro-2,4 phénol que par condensation du pipéridinométhyl-2 dichloro-4,6 phénol avec le naphtol-2





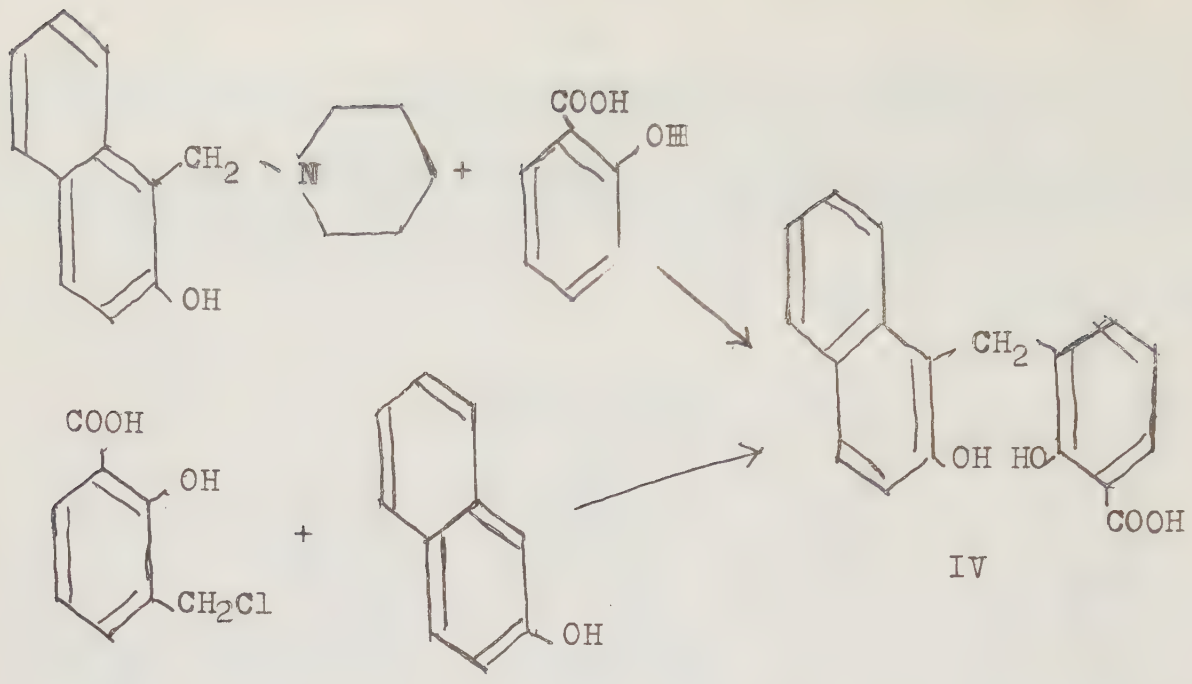
III

Structure prouvée par son analyse.

4°) LE CARBOXY-3 DIHYDROXY-2,2' BENZO-5,6 DIPHENYLMETHANE

connu sous le nom d'EPICARINE (IV)

par condensation du pipéridinométhyl-I naphtol-2 avec l'acide salicylique:



IV

La structure de ce composé a été prouvée par ses propriétés chimiques: solubilité dans le bicarbonate de sodium et avec Fe Cl3 coloration violette (en milieu alcoolique) qui résiste à dilution et, d'autre part par son point de fusion mélangé avec un échantillon authentique que nous avons préparé selon (40) par condensation de l'acide salicylique chlorométhylé avec le β-naphtol.

Nous aurions voulu préparer l'épicarine, comme dans les cas précédents par condensation de la base de MANNICH de l'acide salicylique avec le naphtol-2; mais la préparation de la base s'est révélée très difficile en accord avec BLICKE et Mc CARTY (4I), et nous ne l'avons pas effectuée.

L'épicarine a des applications en dermatologie (4Ia).

Les condensations que nous avons faites montrent la grande similitude de comportement entre les dérivés chlorométhylés et les bases de MANNICH phénoliques.

Remarquons que les réactions sont faites à partir de produits dont l'un au moins est naphtalénique; nous envisagions d'effectuer de telles réactions avec les dérivés phénoliques monocyliques; mais au cours de ce travail, un brevet américain (42) fait mention de cette possibilité réactionnelle et nous avons abandonné la question.

Il semble d'ailleurs que les méthylthioéthers phénoliques puissent jouer un rôle analogue aux bases de MANNICH correspondantes;

en effet,POPPELSDORF(43) par condensation de l'éthylthiométhyl-I naphtol-2 avec le para crésol obtient le dihydroxy-2,2' méthyl-5' benzo-5,6 diphénylméthane obtenu précédemment par nous (I)

EN CONCLUSION,la condensation des bases de MANNICH phénoliques avec les phénols conduit aux dérivés du dihydroxy-2,2' diarylméthane.

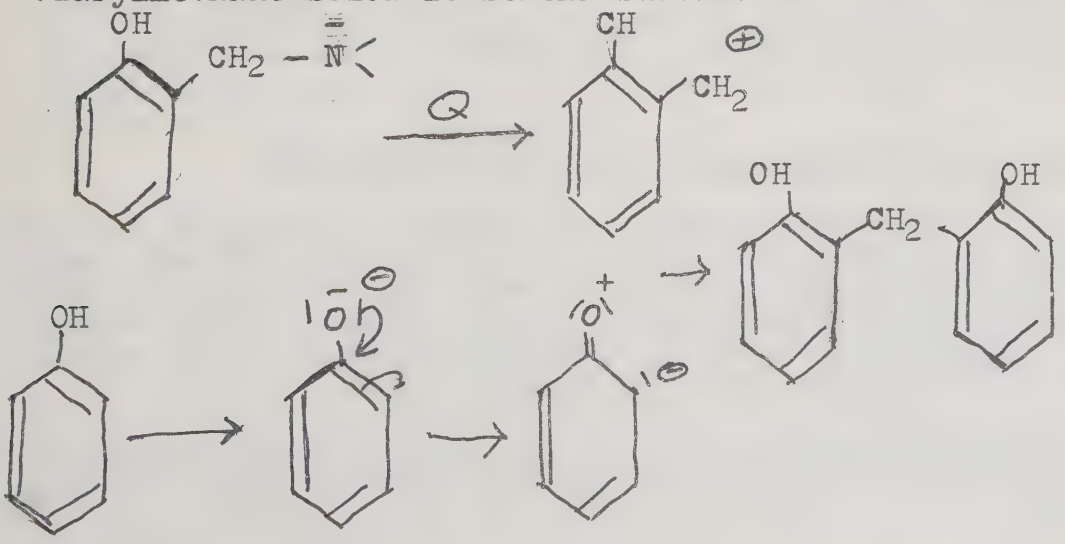
Cette opération s'effectue par voie thermique,sans catalyseur ni solvant, en remarquant toutefois que les dérivés naphtalèniques sont plus réactifs que les composés phénoliques monocycliques qui donnent de plus mauvais rendements.

Cette méthode de préparation des dihydroxy-2,2' diarylmétha nes a vu d'autres chercheurs s'y intéresser,mais aucun d'entre-eux n'a amené de preuve de structure comme nous l'avons fait.

Elle présente l'avantage outre sa généralité de donner accès dans de bonnes conditions aux dérivés symétriques et dissymétriques.

Ce travail nous a permis de confirmer notre hypothèse quant à la réactivité des bases de MANNICH phénolique vis à vis des phénols et d'envisager le mécanisme de condensation suivant:

Il semble que sous l'action de la chaleur,il se produise une rupture au niveau de la liaison carbone-azote avec formation d'une carbocation par départ nucléophile du radical aminé qui se combine au proton libéré par ionisation thermique du phénol en présence. L'ion phénolique obtenu se transpose, passant par une forme cétonique pour donner un carbanion qui réagit avec le carbocation obtenu précédemment pour former finalement un dérivé du dihydroxy-2,2' diarylméthane selon le schéma suivant:



PARTIE EXPERIMENTALE

I - DIHYDROXY-2,2' METHYL-5' BENZO-5,6 DIPHENYLMETHANE

2,4 g de pipéridinométhyl-I naphtol-2 et I g de para crésol sont mélangés dans un ballon de 25 cm3 surmonté d'une colonne munie d'un ajustage latéral pour permettre de recueillir les produits de distillation.

Le ballon est chauffé dans un bain métallique maintenu à la température de I80-200°C pendant quatre heures; il distille de la piridine.

Le résultat de la condensation est dissous dans I5 cm3 d'acide acétique chaud et la solution obtenue est refroidie puis filtrée. Le filtrat est additionné d'eau jusqu'à précipitation complète d'un produit qui est essoré,séché puis dissous dans un minimum de soude à I0%. La solution alcaline est filtrée, neutralisée par l'acide chlorhydrique concentré. Il précipite un produit (2 g) qui est essoré,puis séché est recristallisé deux fois dans le mélange benzène-éther de pétrole; point de fusion 224°C.

Analyse $C_{18}H_{16}O_2$	Calc. %	C	8I,79	H	6,I0
	Tr. %		82,I0		6,34

La condensation effectuée à partir de 2 g de pipéridinométhyl-2 méthyl-4 phénol et de I,5 g de -naphtol suivant la même technique conduit à (I) mais avec un rendement moindre (I g)

II - DIHYDROXY-2,2' DIBENZO-5,6,5',6' DIPHENYLMETHANE

2,4 g de pipéridinométhyl-I naphtol-2 mélangé à I,4 g de β-naphtol sont chauffés à I60-200°C pendant deux heures dans les conditions précédentes. Le précipité dissous dans l'alcool à chaud est additionné d'acide chlorhydrique jusqu'à précipitation complète. Le précipité essoré,séché puis recristallisé dans l'alcool aqueux fond à I96°C; rendement presque quantitatif (3 g).

L'identification est faite par point de fusion mélangé avec un échantillon authentique préparé par condensation du β-naphtol avec le formol.

III - DIHYDROXY-2,2' DICHLORO-3',5' BENZO-5,6 DIPHENYLMETHANE

2,6 g de pipéridinométhyl-2 dichloro-4,6 phénol et I,4 g de β-naphtol sont chauffés dans les conditions précédentes pendant deux heures. Le résultat de la condensation est extrait à l'éther em présence de soude IO %. La fraction alcaline,traitée sous vide pour éliminer l'excès d'éther filtrée puis neutralisée,donne un précipité qui essoré est traité une seconde fois comme précédemment: extraction,filtration,neutralisation. Ce nouveau précipité est extrait à l'éther. La solution éthérée est séchée sur sulfate de sodium anhydre,filtrée puis évaporée à sec sous vide. Le résidu obtenu (I,5 g) est recristallisé deux fois dans l'acide acétique. Point de fusion : 2I2°C

Analyse: $C_{I2}H_{I5}Cl_2O_2$ Calc. % C 64,00 H 3,78
Tr. % 63,9I 3,8I

IV - DIHYDROXY-2,2' CARBOXY-3' BENZO-5,6 DIPHENYLMETHANE:EPICARINE

2,4 g de pipéridinométhyl-I naphtol-2 et I,4 g d'acide sallicylique sont chauffés à 2IO°C dans les conditions précédentes, pendant une heure et demie.

Le résultat de la condensation est traité par l'éther et la soude IO% pour éliminer la pipédirine qui n'aurait pas distillé.

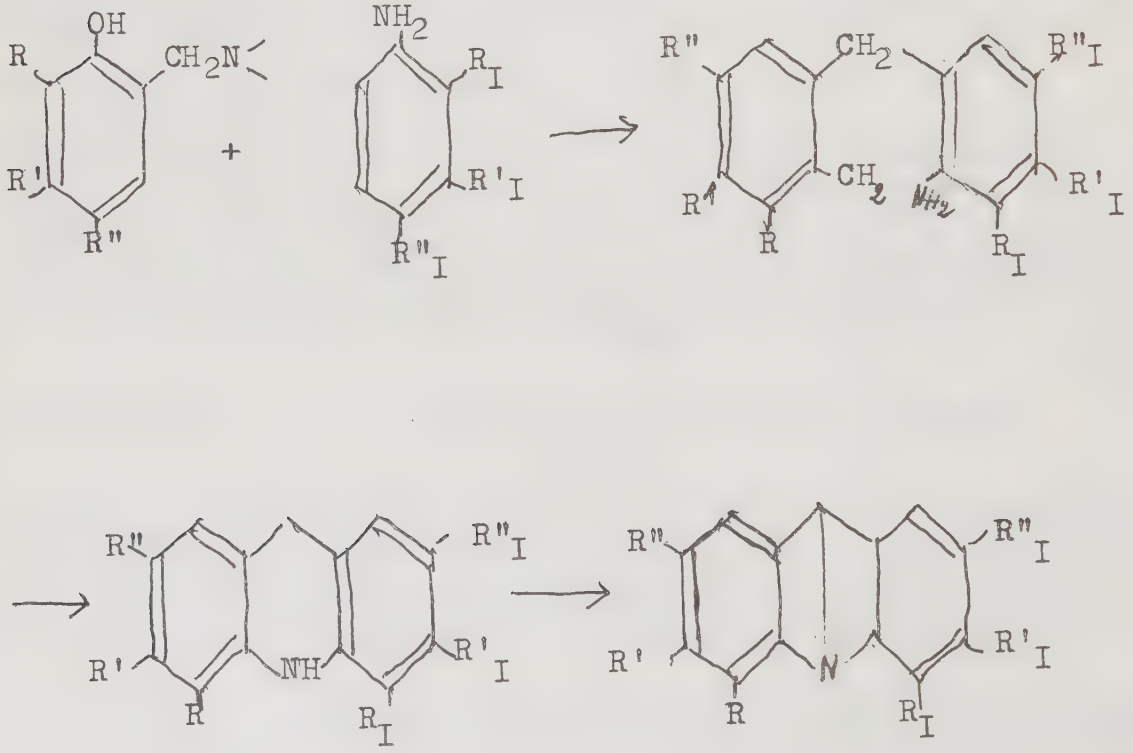
La fraction alcaline est évaporée sous vide pour éliminer l'éther; filtrée,elle est neutralisée par l'acide chlorhydrique environ 2N. Le précipité formé,de couleur rouge,est essoré, puis lavé à l'eau jusqu'à neutralité. On dissout alors le résidu dans le bicarbonate et l'éther. La fraction bicarbonatée ,débarrassée de son éther est filtrée puis neutralisée par l'acide chlorhydrique. Un solide rose précipite; on le recristallise dans l'eau (Ig).
Son point de fusion: I96°C. Le point de fusion mélangé avec un échantillon authentique que nous avons préparé selon (4I) n'est pas abaissé.

TROISIEME CHAPITRE

CONDENSATION DES BASES DE MANNICH PHENOLIQUES AVEC LES AMINES AROMATIQUES

I- NOUVELLE SYNTHESE DE BENZACRIDINES.

Il nous a semblé,puisque les bases de MANNICH phénoliques se condensent avec les phénols,comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent,que les amines aromatiques pourraient donner le même type de condensation pour aboutir aux hydroxy-2 amino-2' diarylméthanes. Ces dérivés obtenus dans ces conditions pourraient soit se cycliser en acridanne,soit par oxydation spontanée en acridine. Le schéma suivant peut résumer l'ensemble de ces hypothèses qui ont été vérifiées comme nous le verrons ultérieurement:



L'acridine fut découverte en U87I par GRAEBE(44) dans les fractions hautes des goudrons de houille.

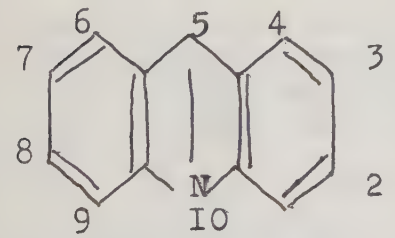
Depuis,son étude s'est développée ainsi que celle de ses dérivés en raison des applications thérapeutiques possibles.

En effet, de nombreuses acridines, plus particulièrement les dérivés aminés correspondants ont des propriétés bactériostatiques (exemple acticité antiprotozoaire (45).Ces produits ont une grande diffusion dans les pays anglo-saxons.

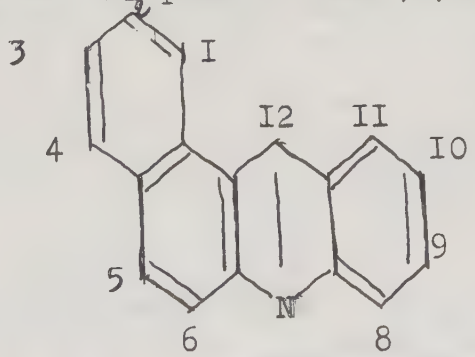
En ce qui concerne les benzacridines, de nombreux travaux ont trait à leurs propriétés carcinogénétiques (46 à 52). Donc une nouvelle synthèse de ces composés,présente un grand intérêt en vue de leur étude, soit bactériostatique,soit en cancérologie, susceptible de donner par analogie structurale des produits actifs dans la lutte contre le cancer.

Au cours de l'étude bibliographique des acridines,nous avons constaté,au sujet de la nomenclature, que différentes numérotations des éléments des cycles ont été proposés.

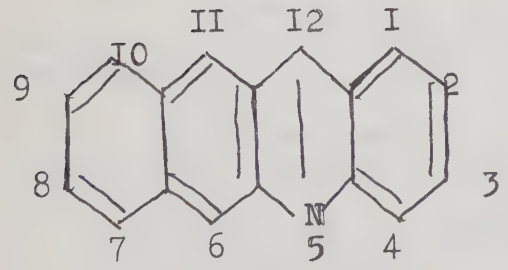
Ainsi le Chemical Abstracts donne, dans le cas de l'acridine et des trois benzacridines correspondantes,à l'atome déazote hétérocyclique le numéro IO pour l'acridine,le -7 pour la benz(a)acridine,-5 pour la benz(b)acridine et -I2 pour la benz(c)acridine



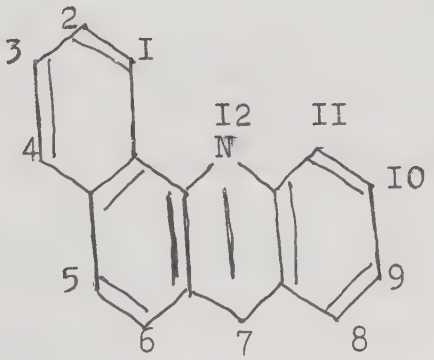
Acridine



Benz(a)acridine

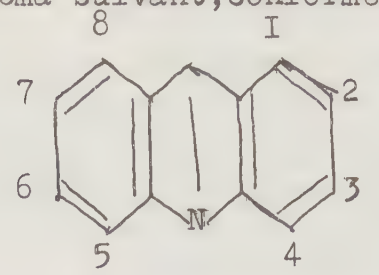


Benz(b)acridine



Benz(c)acridine

Pour notre part,nous avons adopté la numérotation indiquée par le schéma suivant,conformément aux règles de l'U.I.P.A.C.



Cette dernière numérotation met en évidence la liaison "méso" -9,io,sur laquelle portent la plupart des propriétés chimiques des acridines,comme la réduction,les additions et les substitutions.

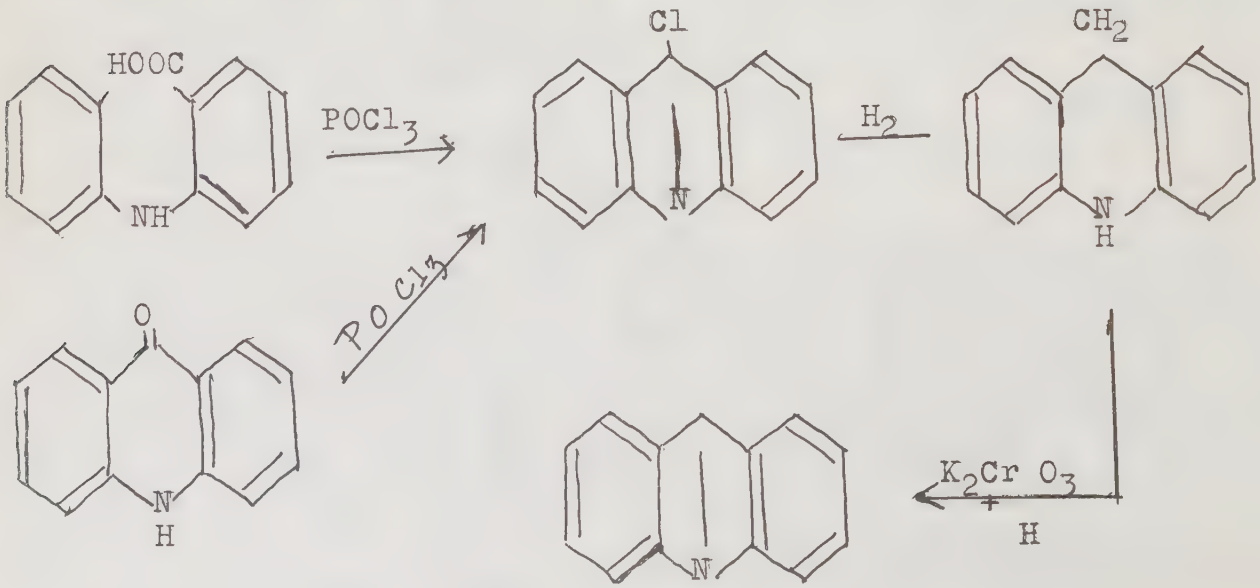
PREPARATION DES ACRIDINES

Les méthodes de préparation des acridines décrites peuvent se classer en deux groupes

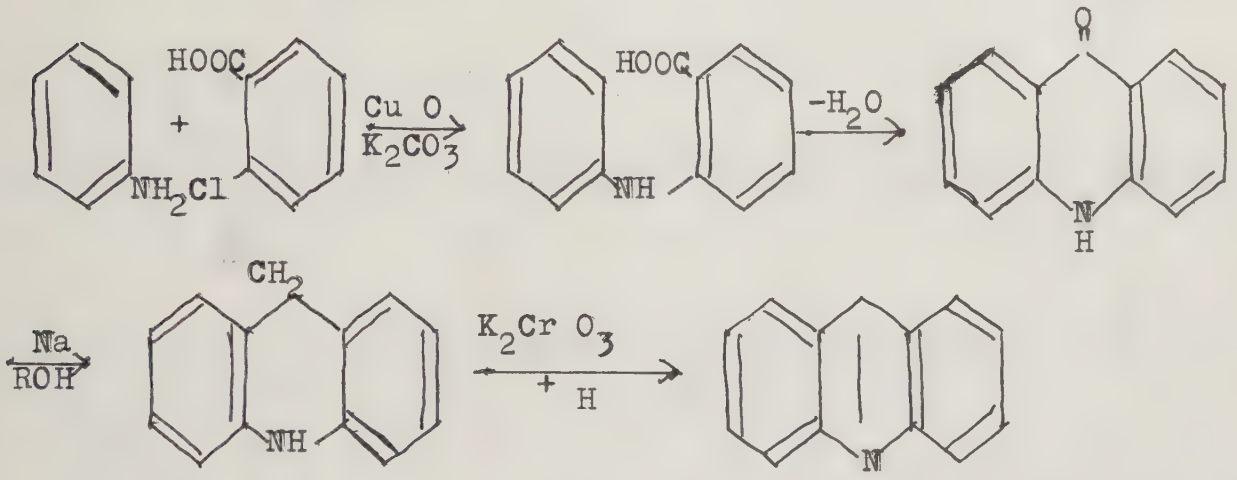
a) à partir des chloroacridines qui sont réduites en acridannes selon différentes techniques comme par exemple la réduction catalytique au milieu alcalin(53) puis oxydation par le mélange sulfochromique,ou le traitement de la chloro-9 acridine par l'hydrazide para toluène sulfonique en solution dans le chloroforme(55) puis hydrolyse du produit obtenu par la soude (56).

Les chloroacridines sont préparées par action des acides salicyliques sur les amines aromatiques en présence d'oxychlorure de phosphore,ou par action de $POCl_3$ sur les acridones (56a).

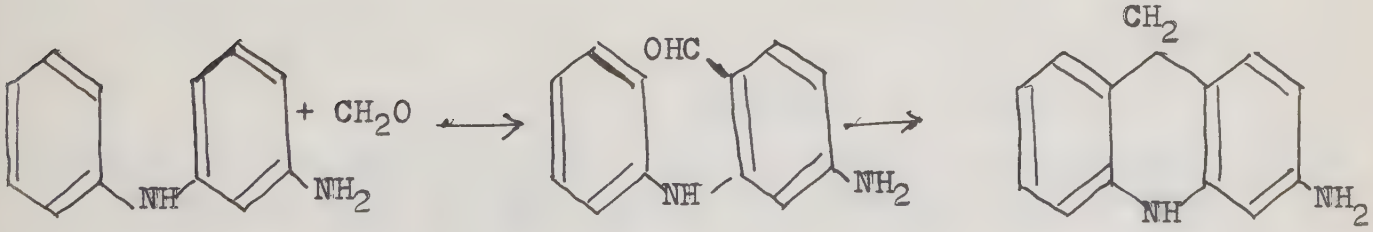
Les chloro acridines se transforment rapidement en milieu acide, en acridones.



b) A partir des acridones qui sont ensuite réduites par différents moyens comme le sodium dans l'alcool isoamylique (54) les produits de réduction obtenus étant ensuite oxydés en acridine; les acridones sont préparées à partir des acides N-Phényl-anthraniliques eux-mêmes obtenus à partir des acides o-chloro-benzoïques et des amines aromatiques en présence d'oxyde de cuivre et de carbonate de potassium (57á)



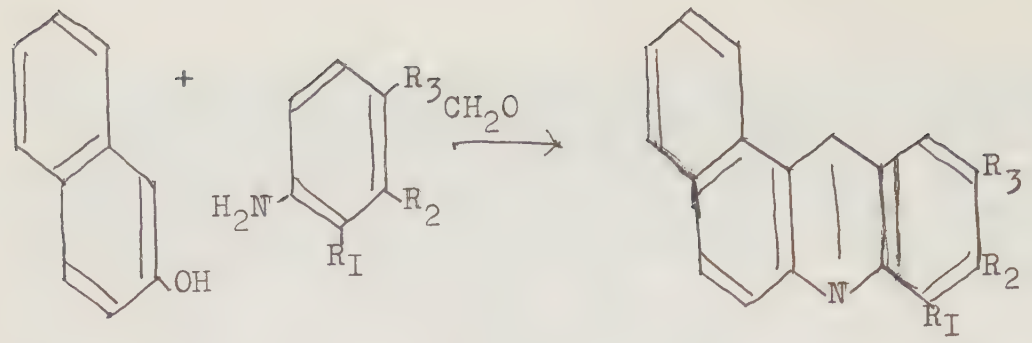
c) Une dernière méthode consiste à chauffer à 100°C des formyl-2 diarylamines en présence d'acide sulfurique (57)



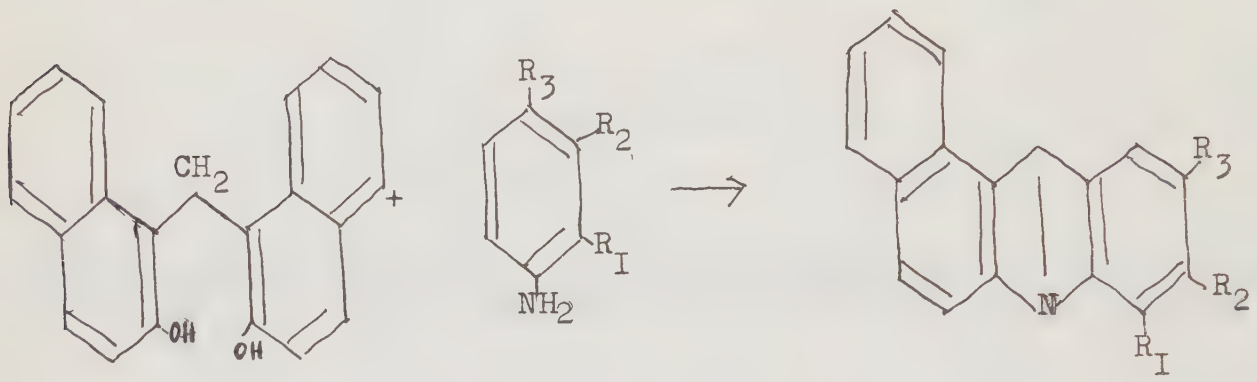
Des précédentes méthodes, les deux premières sont les plus généralement utilisées; d'autres moins générales ont été appliquées aux benzacridines, d'où il peut ressortir deux procédés types:

I°) Condensation naphtol-amine aromatique avec un dérivé méthylénique comme

a) le formol. Selon la méthode d'ULMANN(59)

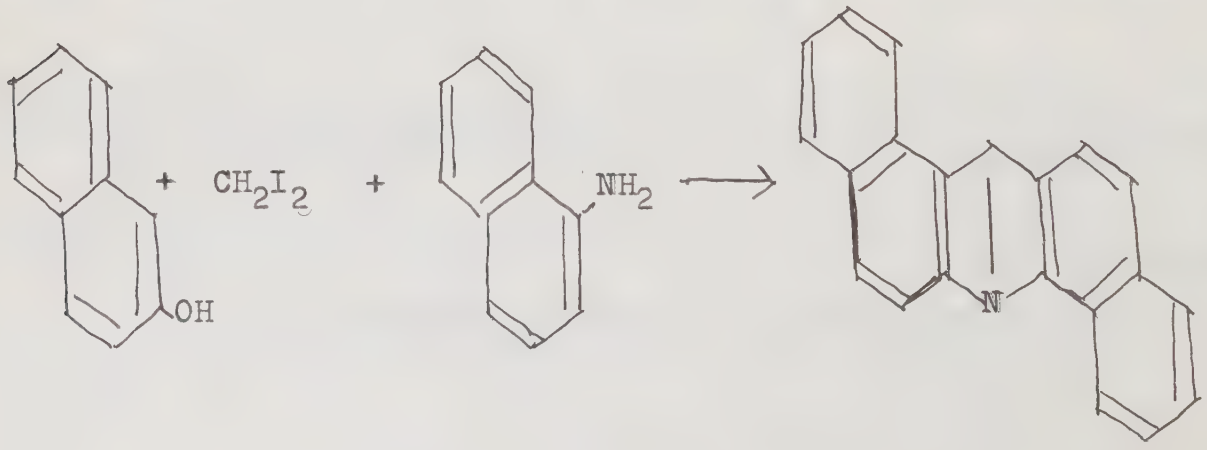


nous pouvons rattacher cette dernière à la condensation des amines aromatiques avec le méthylène bis naphtol(59) utilisés par les mêmes auteurs:



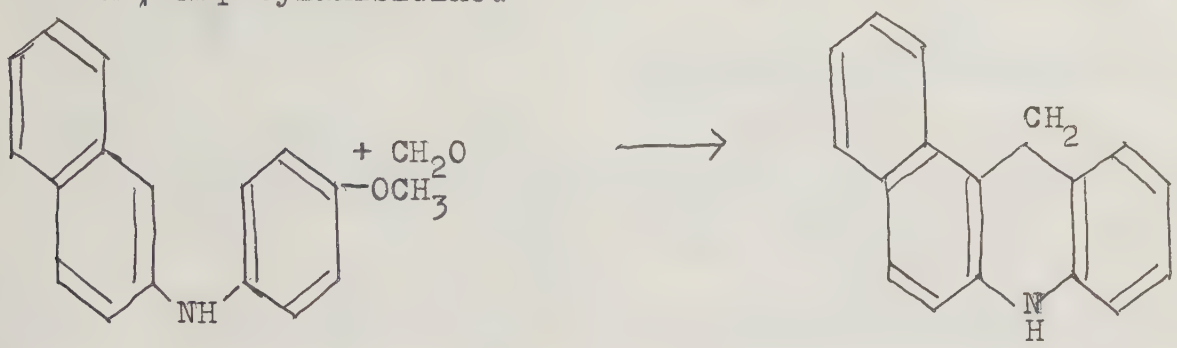
b) l'iodure de méthylène

selon la technique de SENIER et AUSTIN (6I) utilisée dans la synthèse des dibenzacridines à partir des naphtols et des naphtylamines:

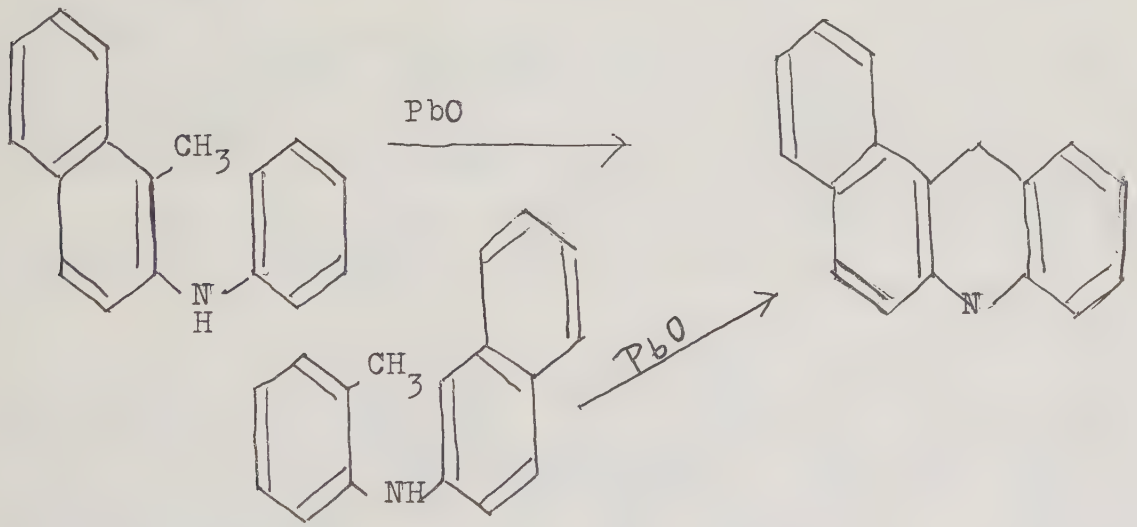


2°) Condensation des diphénylamines avec le formol:

selon BUCHERER et SEYDE (60) qui préparent la méthoxy-2 benzo-7,8 acridanne par action du formol en présence d'acide chlorhydrique sur la N-β-Naphtylanisidine:



3°) Cyclisation des orthométhyldiphénylamines: par l'oxyde de plomb (62,62a):



Les méthodes de préparation précédentes ne sont généralement pas faciles d'application. En effet, sauf en ce qui concerne les dibenzoacridines où les rendements sont excellents, l'obtention des acridines se révèle difficile soit par ce que les matières premières sont d'accès difficile comme dans les deux premières techniques (préparation des acides o-chlorés), soit en raison des mauvais rendements comme nous avons pu le constater lors de la préparation des produits de référence effectuée en vue de l'identification des composés que nous avons synthétisés.

Nous avons donc pensé qu'il serait intéressant d'avoir une méthode générale d'obtention des acridines et pour ce faire à la condensation des bases de MANNICH phénoliques avec les amines aromatiques.

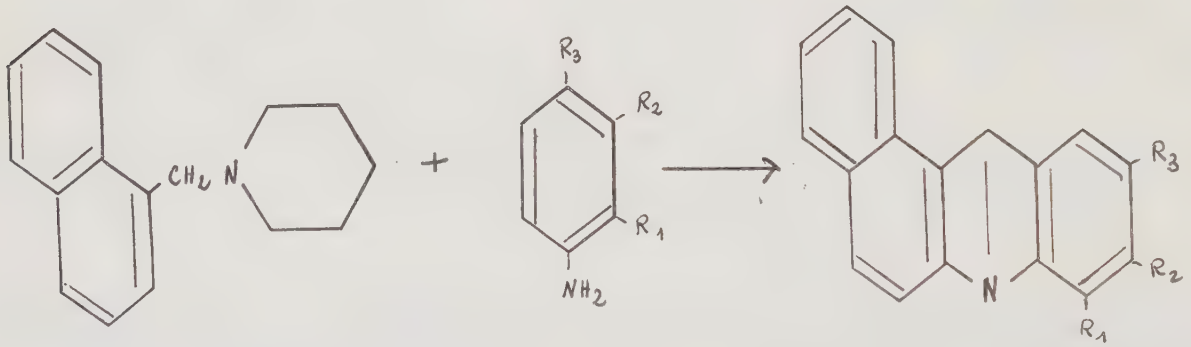
Effectivement,par condensation du pipéridinométhyl-I naphtol-2 avec les amines aromatiques nous avons abouti aux benzo-7,8 acridines dans de bonnes conditions.

Malheureusement,en ce qui concerne les acridines simples, nous n'avons abouti à aucun résultat susceptible de constituer une méthode préparative de ces composés.

Par contre,la condensation des bases de MANNICH des phénols monocycliques avec la β-naphtylamine conduit,contrairement aux résultats obtenus avec le pipéridinométhyl-I naphtol-2,aux amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes. Ici la réaction s'est arrêtéeau premier stade de la condensation conformément au schéma que nous avons donné dans notre Introduction. Les cyclisations tentées en vue d'obtenir les benzacridines correspondantes n'ont pas abouti,mais ils présentent des propriétés intéressantes qui seront décrites ultérieurement

I°) CONDENSATION DU PIPERIDINOMETHYL-I NAPHTOL-2 AVEC LES AMINES AROMATIQUES: NOUVELLE SYNTHESE DE BENZACRIDINES.

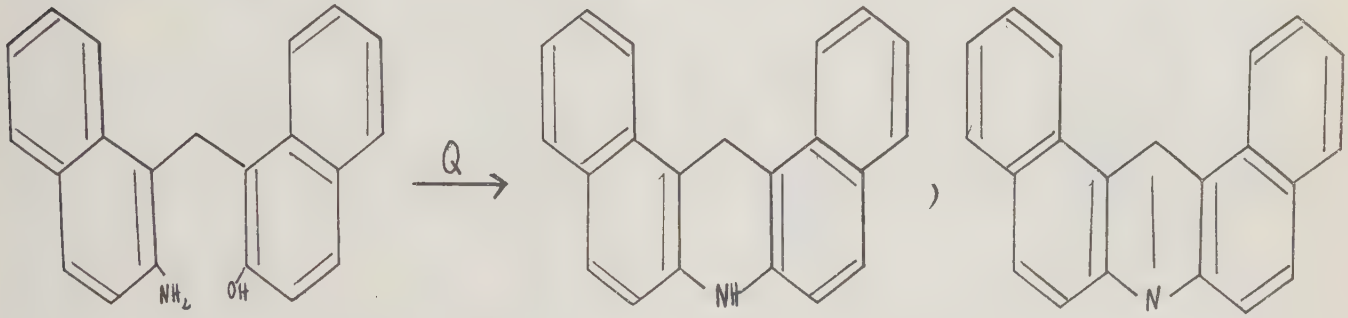
La condensation thermique,sans catalyseurs ni solvants, des amines aromatiques avec le pipéridinométhyl-I naphtol-2, à une température de l'ordre de 200°C, conduit à des composés qui ont les propriétés des acridines: chlorhydrates précipités de leurs solutions éthérées, sel de bichromate en milieu sulfurique et fluorescence verte intense aux rayons ulta-violets



Nous avons essayé de saisir l'étape intermédiaire de la condensation en ménageant les conditions opératoires,en vue d'obtenir les benzacridannes. Pour cela nous avons utilisé l'amine comme solvant; c'est ainsi que nous avons pu confirmer l'existence de cet intermédiaire dans deux exemples en nous aidant des propriétés qu'ont les

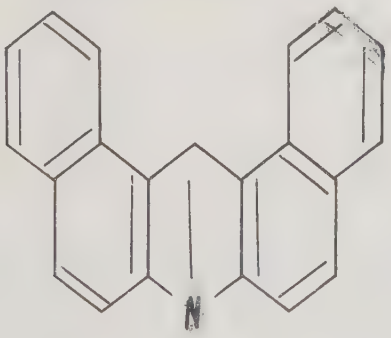
acridannes d'être insolubles,comme les diphénylamines,dans les acides. Ces benzacridannes sont toujours accompagnées de benzacridines pour former des complexes qui sont dans ces deux cas déjà décrits.

Par condensation du pipéridinométhyl-I naphtol-2 et de la - naphtylamine,nous avons obtenu un produit dont le point de fusion varie entre 225 et 250°C.Ce composé connu sous le nom de base de REED (65) a été préparé par différents auteurs (64 et 65) et plus particulièrement par CORLEY & BLOUT (63) par cyclisation de l'amino-2 hydroxy-2' dibenzo-5,6,5',6' diphénylaméthane/



VIII

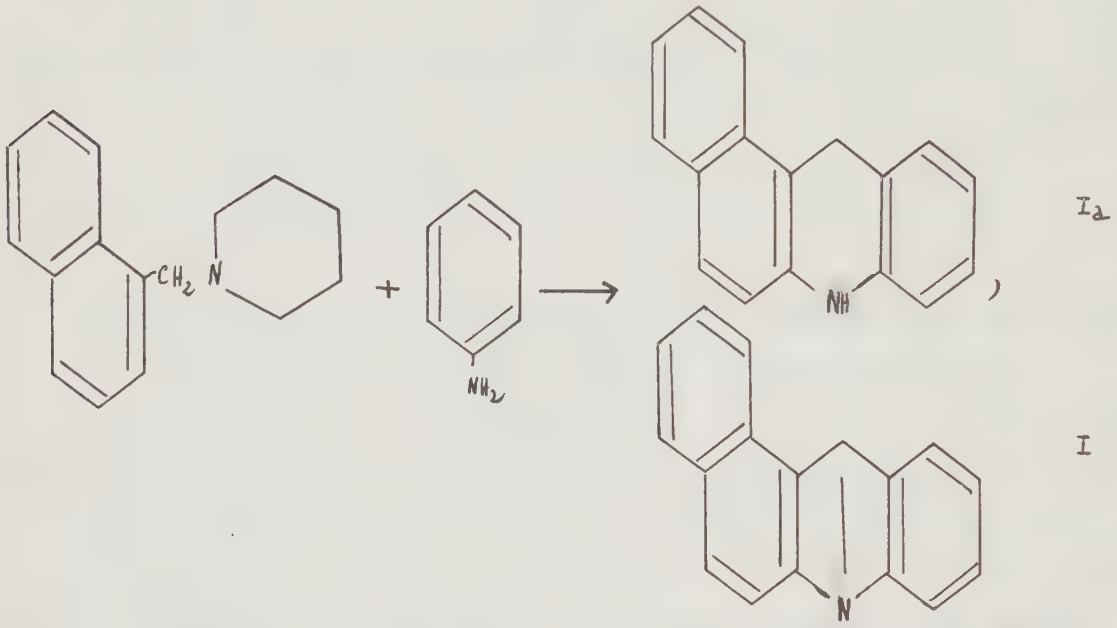
Cette base de REED oxydée par la méthode d'ALBERT & WILLIS (53) conduit à la dibenzo-I,2,7,8 acridine:



VII

b) Par ébullition du pipéridinométhyl-I naphtol-2 dans l'aniline,nous avons obtenu le complexe: benzo-I,2 acridine-benzo-I,2 acridanne de point de fusion:134° C conforme à celui décrit pour le même composé par BADGER,SEIDLER & THOMSON(64). Ce dérivé présente les mêmes propriétés chimiques; en effet le traitement à

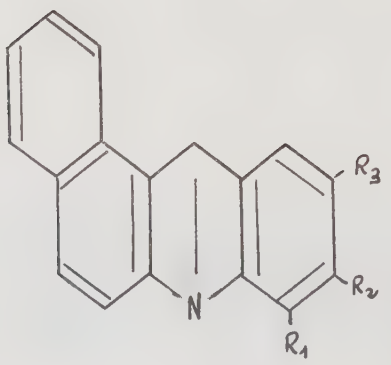
l'acide chlorhydrique I8N à ébullition,en solubilise une partie qui neutralisée par l'ammoniaque précipite la benzacridine identifiée par son point de fusion mélangé avec un échantillon authentique. Le résidu vert de l'extraction acide,recristallisé dans l'alcool ammoniacal donne la benzacridanne identifiée comme précédemment et qui donne un test positif au réactif des acridannes,mis au point par nous,que nous décrirons ultérieurement.



Ia

I

Les résultats de ces condensations sont résumés dans le tableau suivant:



Base de MANNICH	Amine	N°	Produit Obtenu	R_1	R_2	R_3	F°	Rdt	ANALYSE	Références
	Aniline	I	Benzacridine	H	H	H	130°	40%	(a)	(a)
Piperidi	Aniline	I,Ia	Benzacridine Benzacridanne	H	H	H	143°	70%		(64)
Méthyl-I	O Toluidine	II	Méthyl-4	CH_3	H	H	143°	40%	Calc.N% 5,76 Tr. 6,00 (a)	(a) (58)
Naphtol-2	m.Toluidine	III	Méthyl-3	H	CH_3	H	139°	40%	Calc. N% 5,76 Tr. 5,99	
	p.Toluidine	IV	Méthyl-2	H	H	CH_3	158°	50%		(58) (a)
	p.Anisidine	V	Méthoxy-2	H	H	OCH_3	153°	35%	Calc. C83,37 H5,05 N5,40 Tr. 83,34 5,53 5,84 (a)	
	α Naphtylamine	VI	Benzo-3,4	Benzo		H	226°	70%	Calc. 90,29 4,69 5,02 Tr. 90,05 4,87 5,22	(a) (84)
	β-Naphtylamine	VII	Benzo-1,2	H		Benzo	218°		Calc. 90,29 4,69 5,02 Tr. 90,11 4,50 5,14	(a) (61)
	β-Naphtylamine	VIII	base de Reed	H		Benzo	226-250°	80%		(a)
Piperidino Méthyl-2 Naphtol-1	β Naphtylamine	VI	Benzo-3,4	Benzo		H	226°	40%		(a)

Les points de Fusion pris sur bloc Maquenne ne sont pas corrigés.
Les rendements sont approximatifs.
(a) Point de fusion mélangé avec un échantillon authentique.

2°-)L'ACIDE PHOSPHOMOLYBDIQUE: NOUVEAU REACTIF DES ACRIDANNES

Les acridannes,comme nous l'acons déjà signalé, ont des propriétés chimiques voisines des diphénylamines; la plus intéressante étant leur insolubilité dans les acides,qui permet leur séparation d'avec les acridines. D'autre part,les acridannes ne donnent qu'une très faible fluorescence bleue aux rayons ultraviolets contrairement aux acridines qui en donnent une verte très intense. L'absorption ultraviolette est de 285 à 290 millimicrons pour les acridannes tandis que les acridines ont un maximum d'absorption entre 275 et 280 millimicrons. Ces propriétés suffisantes pour l'identification de composés purifiés,demandent néanmoins de longues opérations.

Dans ces conditions,il nous a semblé important de trouver un réactif spécifique des acridannes,d'autant que les dibenzoacridannes sont insolubles dans les acides et que, au cours des condensations effectuées à partir des bases de MANNICH phénoliques,nous pouvions obtenir des amino hydroxy diarylméthanes qui ont des propriétés chimiques voisines des acridines.

Nous avons constaté d'une façon fortuite que l'acide phosphomolybdique donnait une coloration bleue immédiate avec les acridannes en milieu acide ce qui permet une première différentiation d'avec les phénols qui ne la donnent qu'en milieu alcalin.

Nous avons alors fait la réaction avec toutes les acridannes à notre disposition,nous en avons même préparé un certain nombre et nous avons constaté que dans tous les cas la coloration apparaissait en milieu neutre,et était renforcée en milieu acide.

Nous avons donc été amené à confirmer la validité de ce test et à voir s'il était réellement spécifique des acridannes.

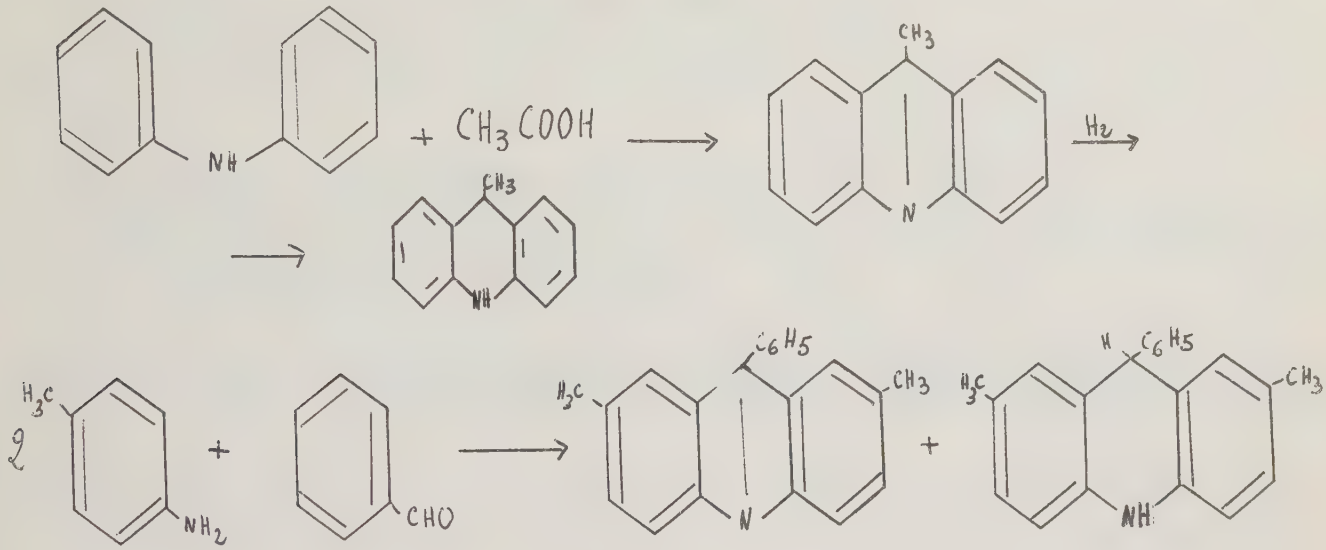
Dans ce but,nous avons pu observer que:

la réaction,c'est-à-dire l'apparition de la coloration en milieu neutre et sa conservation en milieu acide:

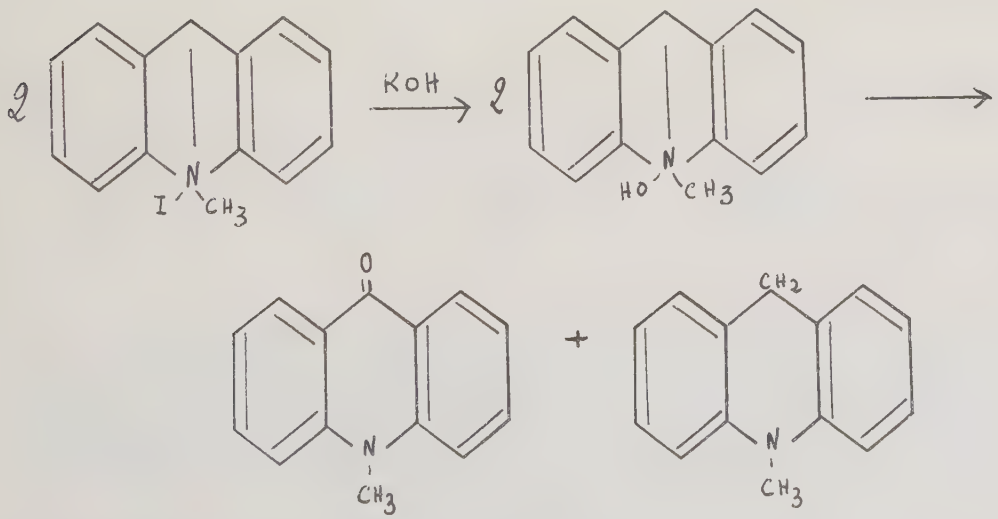
a) n'avait pas lieu avec:
- la diphénylamine et la dinaphtylamine
- les acridines et les acridones
- la quinoléine ,la dihydroxy-2,4 quinoléine et phényl-3 dihydroxy-2,4 quinoléine. Nous n'avons pas pu nous procurer de la dihydro-I,4 quinoléine
- les amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes

b) avait lieu avec:
-l'acridanne,toutes les benzacridannes à notre disposition et celles que nous avons préparées par réduction catalytique des benzacridines obtenues précédemment
-les complexes du type base de REED décrits antérieurement.

la méthyl-9 et la phényl-9 diméthyl-2,7 acridanne préparées selon BLUM (67) et ULMANN (68) qui condensent



Par contre, la N-méthylacridanne préparée selon PICTET et PATRY (69) selon le schéma suivant:



ne donne pas de réaction.

A la lumière de ces résultats, nous avons conclu que la réaction est liée à la présence simultanée d'hydrogène sur les carbones-9 et -10 des acridannes.

Nous avons pensé que cette réaction pourrait être considérée comme une oxydo-réduction analogue à l'action de l'acide phosphomolybdique sur l'acide ascorbique élucidée par BEZSSONOFF et WOLOSZYN(70). Effectivement cette opération se traduit par l'apparition du complexe acide ascorbique réduit- acide ascorbique oxydé-acide phosphomolybdique.

Pour vérifier cette hypothèse nous avons opéré comme suit: L'acridanne simple traitée par l'acide phosphomolybdique donne un précipité bleu en milieu alcoolique. Après essorage de ce dernier nous le traitons par l'acide chlorhydrique I8 N à ébullition. Le filtrat acide neutralisé par l'ammoniaque donne de l'acridine que nous avons identifiée par son point de fusion mélangé avec un échantillon authentique (I09°C). Le résidu insoluble recristallisé dans l'alcool ammoniacal redonne de l'acridanne.

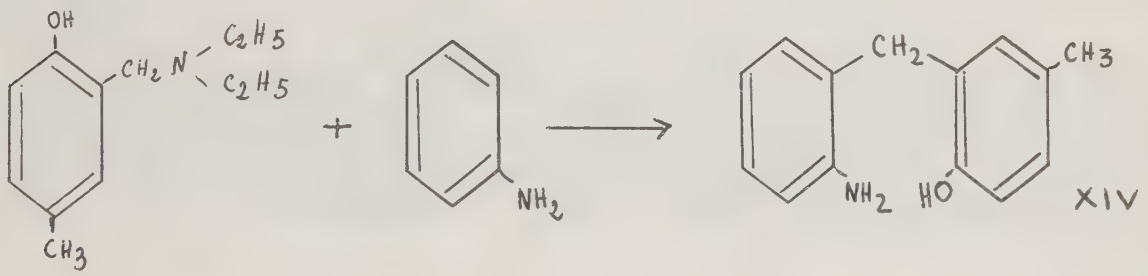
Nous avons pu constater par ailleurs que cette réaction a lieu avec tous les composés susceptibles de céder des protons comme les métaux alcalins et alcalino-terreux, le bisulfite de sodium etc.....

En conclusion, l'action de l'acide phosphomolybdique sur les acridannes est une réaction caractéristique qui se traduit par la formation du complexe, comme pour l'acide ascorbique, acridine-acridanne-acide phosphomolybdique, dû à une oxydation partielle des positions -9 et -I0.

II- CONDENSATION DES BASES DE MANNICH PHENOLIQUES MONOCYCLIQUES AVEC LES AMINES AROMATIQUES MONOCYCLIQUES.

De telles condensations effectuées dans les conditions décrites dans le chapitre précédent, ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants. Les produits ainsi obrenus sont généralement des résines incristallisables. Toutefois, certaines d'entre elles nous ont conduit, avec de très faibles rendements, à des composés dont la structure n'a pas été élucidée ou confirmée de façon définitive par l'étude de leurs propriétés en raison des faibles quantités dont nous disposions. C'est ainsi que:

I°) La condensation du diéthylaminométhyl-2 méthyl-4 phénol avec l'aniline donne un composé amphotère avec un rendement de moins de 5 % que nous avons considéré comme l'amino-2 hydroxy-2' méthyl-5' diphénylméthane.



XIV

de point de fusion: I40°C l'analyse semble confirmer cette hypothèse.

Analyse	$C_{14}H_{15}NO$	Calc. %	C	78.85	H	7.05
		Tr. %		78.40		7.52

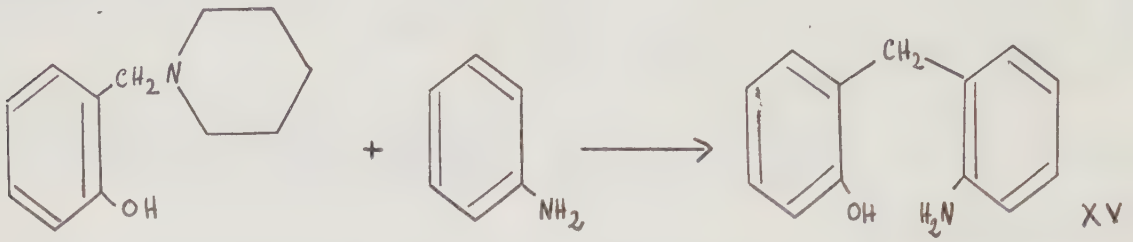
Nous avons voulu amener une confirmation de cette structure en effectuant la cyclisation en acridanne ou en acridine; mais, comme nous le verrons ultérieurement la cyclisation des composés hydroxy aminés des diarylméthanes présente des difficultés que nous n'avons pu surmonter; nous n'avons donc obtenu aucun résultat.

Au cours de cette condensation, nous avons pu isoler un autre produit insoluble dans les alcalis et les acides de point de fusion I65°C avec l'analyse suivante:

trouvé % C: 79.70 H: 7.03, qui ne donne pas de test positif à l'acide phosphomolybdique et auquel nous n'avons pu attribuer de structure.

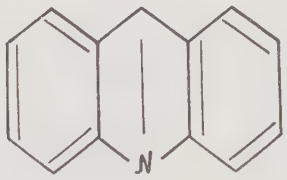
2°) De même,le pipéridinométhyl-2 phénol et l'aniline ont permis la séparation de deux corps:

a) un composé amphotère recristallisé dans l'eau de point de fusion I40°C qui n'a pu être défini en raison du très faible rendement (moins de IO mg à partir de IO g de base) interdisant toute purification suffisante en vue d'une analyse mais,qui comme dans le cas précédent pourrait être l'amino hydroxy diphénylméthane de formule suivante:



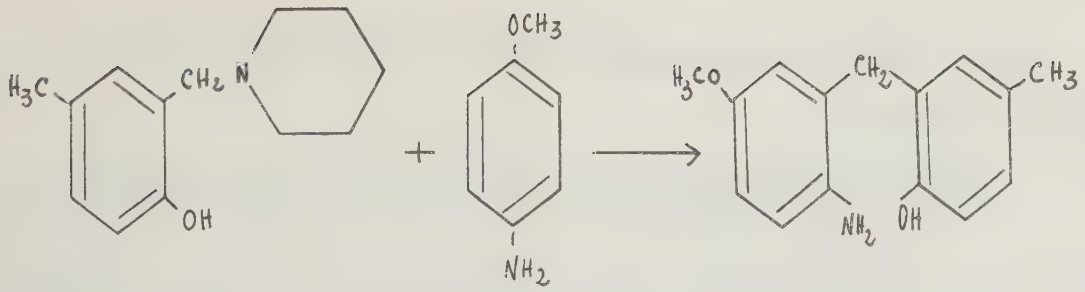
XV

b) un produit obtenu par distillation vers 200°C sous un vide de quelques millimètres, amorphe mais qui en solution dans l'alcool donne un picrate (quelques milligrammes) dont le point de fusion mélangé avec le picrate de l'acridine n'est pas abaissé (205°C). Cependant nous n'avons pu apporter d'autres preuves en raison des faibles quantités à notre disposition. Nous supposons néanmoins que nous avons obtenu l'acridine:



3°) Au cours de la réaction du pipéridinométhyl-2 méthyl-4 phénol avec la para-anisidine,nous avons pu isoler deux produits

a) l'un amphotère, recristallisant dans l'eau de point de fusion: 90°C et qui pourrait être l'amino hydroxy-diphénylméthane correspondante de formule:



qui pour des raisons déjà formulées n'a pu être confirmée.

b) l'autre insoluble en milieu acide ou alcalin de point de fusion 160°C qui ne donne pas de test phosphomolybdique, pas de picrate et que nous n'avons pu purifier.

4°) Des opérations analogues effectuées à partir de l'ortho- la para- et la méta toluidine avec différentes bases de MANNICH phénoliques n'ont conduit qu'à des résines que nous n'avons pas pu cristalliser.

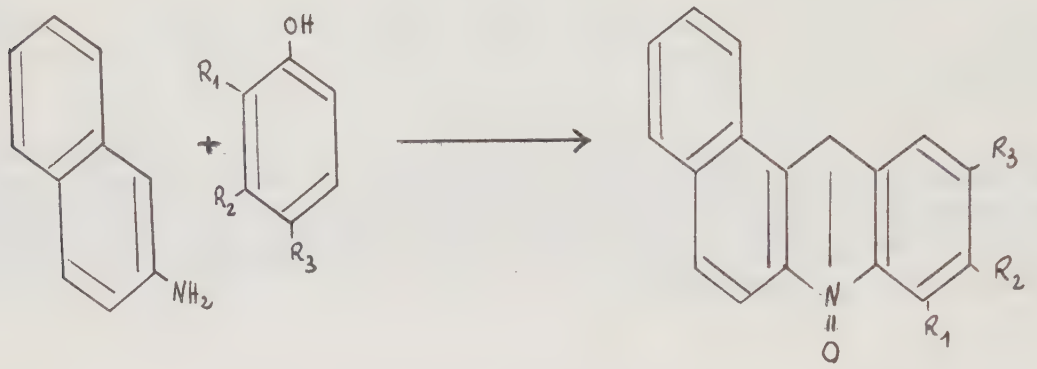
En conclusion, ces condensations ne peuvent être envisagées comme méthode préparative des acridines ou des amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes, mais elles nous ont permis de confirmer la généralité de l'action des bases de MANNICH phénoliques monocycliques sur les amines aromatiques.

III- CONDENSATION DES BASES DE MANNICH PHENOLIQUES AVEC LA β-NAPHTYLAMINE

I°) PREPARATION DES AMINO-2 HYDROXY-2' DIARYLMETANES COMPOSES NOUVEAUX

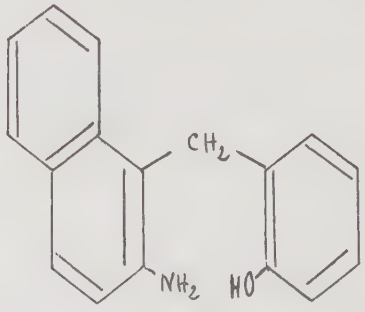
Alors que la condensation des amines aromatiques avec le pipéridino-méthyl-I naphtol-2 conduit aux benzacridines ou dans certains cas aux complexes benzacridine-benzacridannes,nous avons obtenu par action de différentes bases de MANNICH phénoliques monocycliques avec la β-naphtylamine,des composés qui contenaient de l'oxygène.

En raison de la température à laquelle nous effectuions ces opérations,nous avons conclu qu'il pourrait s'agir de composés N-oxydés:



en raison de leur solubilité dans les alcalis et des analyses qui correspondaient avec une bonne approximation.

Mais les propriétés chimiques de ces produits nous ont fait rapidement rejeter cette hypothèse; en effet, s'ils sont solubles dasn la soude,ils donnent un test positif au réactif phosphomolybdique en milieu alcalin comme nous l'avons déjà signalé à propos des phénols, un chlorhydrate précipité de leur solution éthérée par l'acide chlorhydrique gazeux sec, et ce qui est très important un test de diazotation positif. Dans ces conditions nous avons conclu qu'il s'agissait: d'amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes.

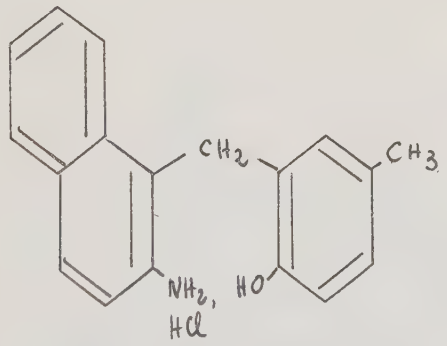


Cette structure est confirmée par les analyses.

Le seul composé connu de cette série, l'amino-2 hydroxy-2' dibenzo-5,6,5',6', que nous avons signalé page 41, a été obtenu fortuitement par CORLEY & BLOUT (63) qui, en vue d'obtenir la base de MANNICH correspondante, condensent le β-naphtol avec la β-naphtylamine, en présence de formol. Ce dérivé: l'amino-2 hydroxy-2' dibenzo-5,6,5',6' diphénylméthane se cyclise, par simple chauffage en solution dans le xylène, en base de REED. C'est pourquoi, nous avons été surpris d'obtenir les composés non cyclisés alors que nous opérions aux environs de 200°C, d'autant que lorsque nous avons voulu reproduire la réaction de CORLEY & BLOUT, nous n'avons jamais pu isoler l'hydroxy amine, la cyclisation étant spontanée. Nous avons donc entrepris une série de réactions en vue d'apporter des preuves définitives de la structure que nous avancions.

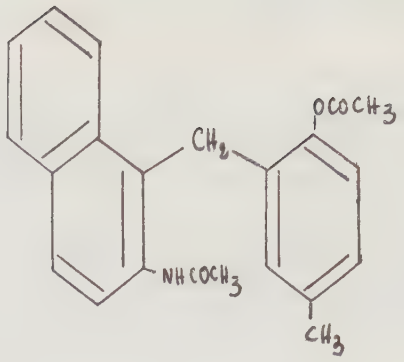
A cet effet, nous avons étudié les propriétés dues aux substituants amino- et hydroxy- et essayé de les cycliser soit en benzacridine soit en benzoxanthènes en nous attachant plus particulièrement à l'hydroxy-2' amino-2 méthyl-5' diphénylméthane obtenu par condensation du pipéridinométhyl-2 phénol avec la β-naphtylamine (IX).

Ce composé donne un chlorhydrate précipité de ces solutions éthérées par l'acide chlorhydrique gazeux sec de point de fusion 205°C commençant à se décomposer vers 140°C de structure:



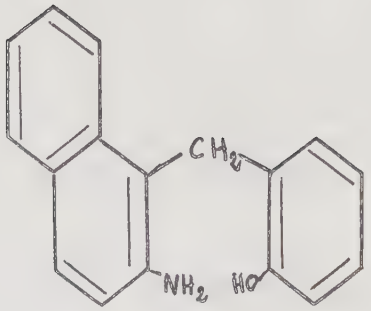
confirmée par son analyse,

de même que son diacétaire de point de fusion 169°C



Les essais de cyclisation en benzacridine et benzoxanthène seront traités ultérieurement, mais nous pouvons affirmer dès lors que cette structure est vérifiée.

Les résultats de ces condensations sont résumés dans le tableau suivant:



Base de départ	N°	R_1	R_2	R_3	F°	R^t	ANALYSES C	H	N	Observations
Piperidino méthyl-2 p.Crésol	IX	H	H	CH_3	160°	50%	Calc.% 82,10 Tr. % 81,92	6,51 6,26	5,32 5,62	(a) (c) $C_{18}H_{17}NO$ (d)
Diétylamino méthyl p.Crésol	IX	H	H	CH_3	160°	80%				(a) (c) $C_{18}H_{17}NO$
id.Phénol	X	H	H	H	204°	75%	Calc. % Tr. %		5,62 5,31	(a) (c) $C_{17}H_{15}NO$
id. p. chloro phénol	XI	H	H	Cl	179°	80%				(a) (B) (c) $C_{17}H_{14}ClNO$
id. O.Crésol	XII	CH_3	H	H	190°	90%	Calc.% 82,10 Tr. % 81,70	6,51 6,50	5,32 5,10	(c) $C_{18}H_{17}NO$
id. m.Crésol	XIII	H	CH_3	H	186°	80%				(a) (c) $C_{18}H_{17}NO$

(a) Tous ces composés ont été cyclisés en xanthènes
Les points du fuison pris au bloc Maquenne ne sont pas corrigés

(b) La réduction par le N.Raney conduit à (X)

(c) Le traitement thermique en présence d'I_2 conduit à la ;dibenzo-I,2,7,8 acridine

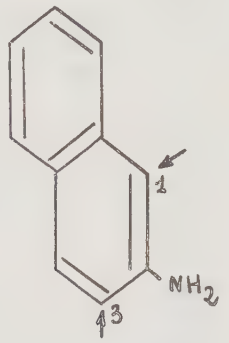
(d) Par l'acide polyphosphorique à chaud on obtient de la β-Naphtylamine

Nous pouvons remarquer que le tableau précédent que les bases de MANNICH de départ ont été préparées soit à partir de la pipéridine soit de la diéthylamine.

Nous avons pu constater que la diéthylamine donne de meilleurs rendements au cours de ces réactions. On peut supposer que la plus grande labilité de la diéthylamine déplace l'équilibre vers les produits de condensation et permet ainsi l'élaboration plus aisée des composés attendus.

2)) CYCLISATION

Les arguments avancés en faveur de la structure des amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes obtenus précédemment pourraient sembler suffisant; il n'en reste pas moins qu'un indétermination subsiste en ce qui concerne la position de la fixation du radical alkyl-arylé sur la β-naphtylamine qui présente deux points d'attaque en -I et en -3



bien que nous sachions que le carbone-I soit le plus réactif.

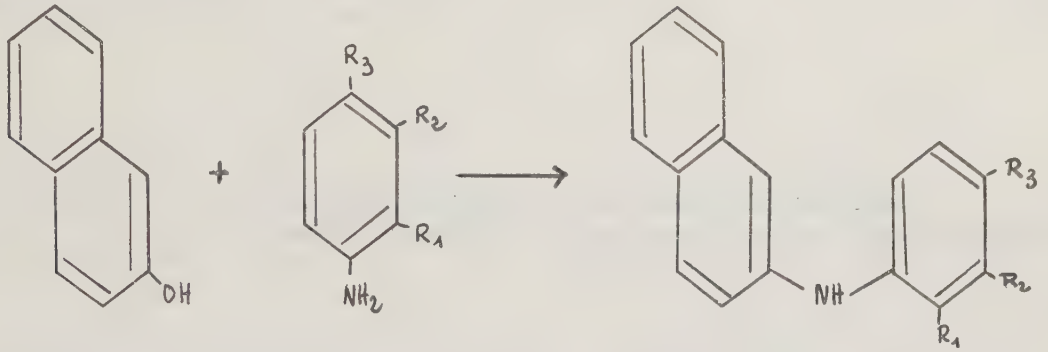
Aussi avons-nous songé à trouver un procédé de cyclisation de ces composés qui aboutirait aux benzacridines ou benzacridannes préalablement préparées, ce qui amènerait une confirmation ou une infirmation de la structure supposée.

Dans ce but, nous avons tenté cette cyclisation en nous inspirant des travaux de CORLEY & BLOUT (63) qui, comme nous l'avons signalé, obtiennent la base de REED par simple chauffage en solution dans le toluène de l'amino-2 hydroxy-2' dibenzo-5,6,5',6'diphényl-méthane. Etant donné que nous avons obtenu les amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes par condensation thermique vers 200°C nous avons pensé qu'un chauffage prolongé ou une température supérieure permettrait, peut-être d'aboutir.

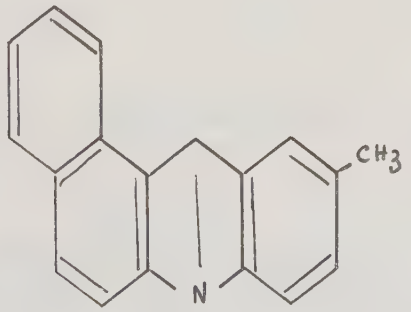
Nous avons constaté que par action de la chaleur, cette cyclisation ne pouvait être réalisée; en effet, en opérant à 220°C les produits de départ sont récupérés à 250°C une partie est

décomposée sans résultat,tandis qu'à une température supérieure tous les composés sont détruits.

Devant cet échéc,nous avons supposé que la réaction de KNOEVENAGEL (7I) utilisée dans la synthèse des diphénylamines par action d'un naphtol sur une amine vers 250°C et en présence d'iode pourrait être appliquée



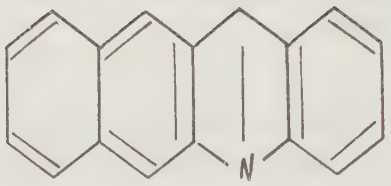
Or, en chauffant l'amino-2 hydroxy-2'méthyl-5' diphényl-méthane (IX) à une température de l'ordre de 220-230°C,en présence d'une trace d'iode,nous n'avons pas obtenu la benzacridine:



IV F = I58°

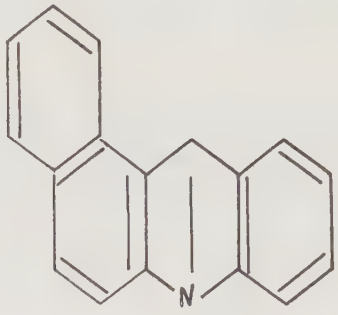
mais un produit de point de fusion 2I8°C,avec,ilest vrai un rendement de moins de 5 %,qui présente toutes les caractéristiques des acridines: sel de bichromate,fluorescence verte en milieu alcoolique,spectre ultraviolet et infrarouge.

Nous avons donc supposé que nous avions obtenu non pas l'acridine angulaire (voir formule ci-dessus) mais l'acridine droite suivante:



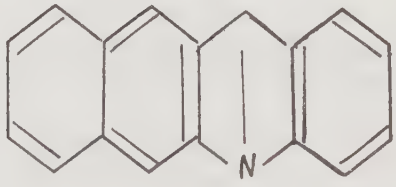
XXV

Nous avons basé notre hypothèse sur la différence des points de fusion qui existe entre le benzacridine:



I

qui fond à 130°C et la benzacridine



XXIV

qui fond à 226°C et nous avons conclu que la condensation des bases de MANNICH phénoliques monocycliques avec la β-naphtylamine s'effectuait en position -3 de la naphtylamine.

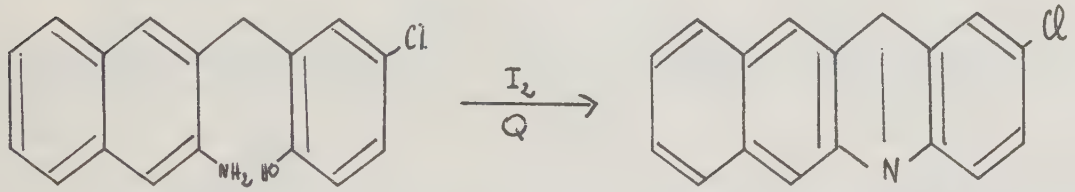
Une première analyse semblait confirmer notre hypothèse

Analyse	$C_{18}H_{13}N$	Calc. %	C 88.86	H 5.39	N 5.76
		Tr. %	88.69	5.27	5.68

Mais nous verrons plus loin qu'il n'en est rien.

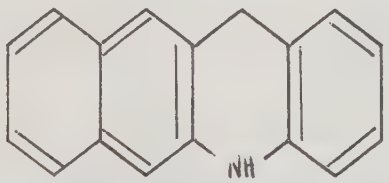
C'est pourquoi à ce stade de nos recherches,nous avons voulu savoir si ce procédé de cyclisation était général.

C'est ainsi que le chloro-5' amino-2 hydroxy-2' diphénylméthane (XI) conduit à un produit de point de fusion 2I4°C auquel nous avons attribué la structure suivante:



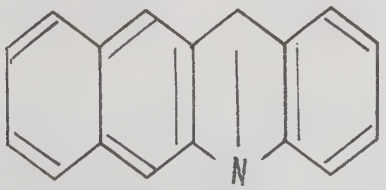
XI XXIV b

Ce composé (XXIII) présente également les caractéristiques des acridines. Nous l'avons alors réduit par le nickel Raney en milieu alcalin en vue d'une déshalogénation qui conduirait à la benzacridanne de structure:



XXIII a

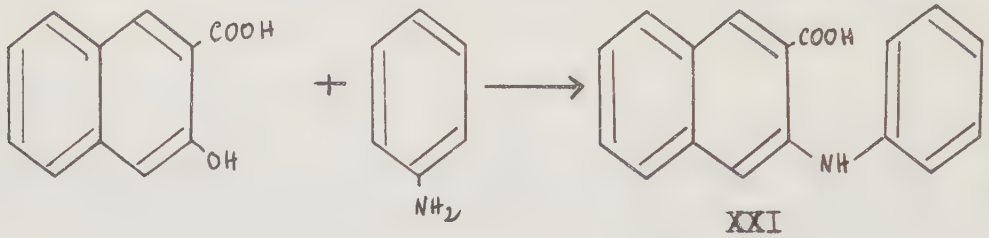
Cette benzacridanne oxydée selon la méthode d'ALBERT & WILLIS (53) déjà utilisée,nous a donné une acridine de point de fusion 2I8°C à laquelle nous avons donné la structure suivante:



XXIV a

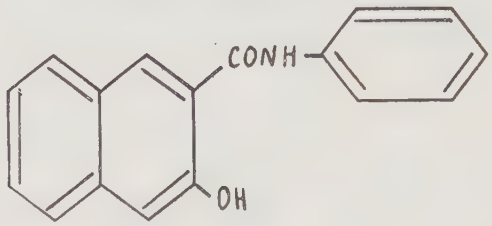
Or,cette même acridine a été préparée par SCHOPFF (73). Nous avons donc entrepris de refaire cette synthèse afin de confirmer par point de fusion mélangé la validité de notre hypothèse.

Pour ce faire,nous avons préparé l'acide N-phényl amino-3 naphtoïque-2

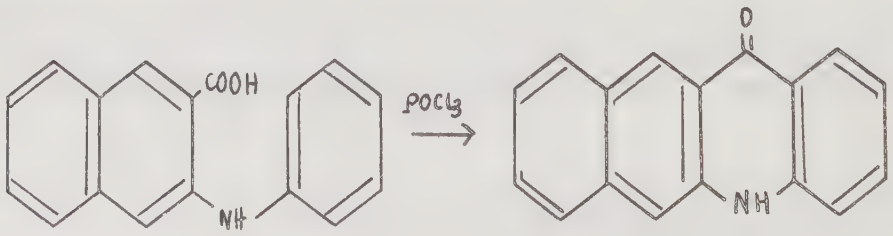


XXI

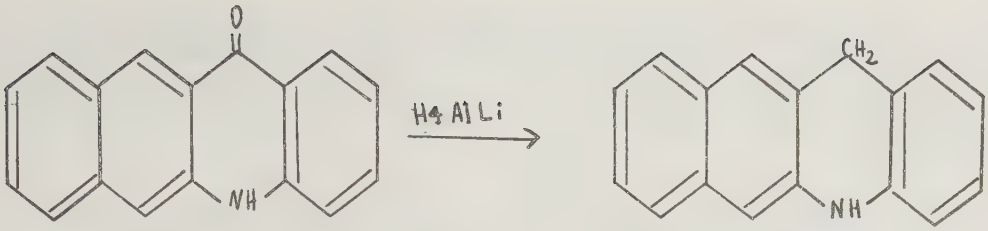
par action de l'aniline sur l'acide hydroxy-3 naphtoïque-2. Cette réaction donne de mauvais rendements car on obtient une grande partie d'anilide:



La diphénylamine obtenue est alors cyclisée en benzacridone par l'oxychlorure de phosphore. La méthode préconisée par SCHOPFF donnant de très mauvais rendements



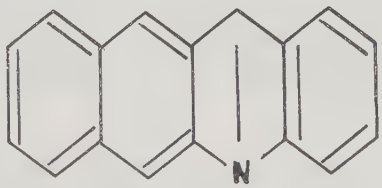
L'acridone est réduite par l'hydrure de lithium et d'aluminium selon BADGER,SEIDLER & THOMSON (64). Nous disposions de trop peu d'acridone pour effectuer cette réduction selon SCHOPFF qui distille sur poudre de Zinc.



XXII XXIII

Nous avons donc obtenu l'acridanne de point de fusion 287°C conforme par conséquent à celle de SCHOPFF et nous avons pu vérifier qu'elle donnait un test phosphomolybdique positif, qui confirme sa réalité.

L'oxydation est alors effectuée selon la technique décrite par le nitrite d'éthyle et nous avons ainsi obtenu l'acridine, de point de fusion 224°C identique à celle de SCHOPFF , qui ne donne plus de test positif au réactif des acridannes mais qui présente toutes les caractéristiques des acridines: fluorescence, sel de bichromate, chlorhydrate.



XXIV

Cependant le point de fusion mélangé entre cette benzo-2,3 acridine et celle que nous avons précédemment obtenue de point de fusion 218°C est nettement abaissé (190°C) ce qui montre qu'elles sont différentes.

Notre hypothèse initiale est donc en défaut, il en résulte que la structure attribuée à (XXIVa) est fausse et par voie de conséquence celle de (XXV) doit l'être aussi.

C'est alors que nous avons été intrigués par le fait que les produits que nous avons obtenus par traitement à l'iode c'est-à-dire (XXIVa) (XXIVb) (XXV) ont point de fusion très proche, ce qui nous a conduit à faire les points de fusion mélangés deux à deux. Le résultat de cet examen a montré que ces points de fusion ne sont pas abaissés ce qui prouve à priori qu'ils sont identiques. Les spectres infrarouges de ces composés sont superposables ce qui confirme leur identité. Il s'agit donc d'un seul et même produit.

Il se trouve par ailleurs que le spectre infrarouge de la dibenzo-7,8,7',8' acridine (VII) est confondu avec les précédents; nous avons donc effectué des points de fusion mélangés de chacun des trois précédents dérivés avec (VII) qui ne présentent aucune dépression.

Nous avons alors fait refaire des analyses après purification poussée (Bisublimation et recristallisation trois fois dans le benzène) de (XXV) et nous avons obtenu les résultats suivants:

Calc.	% C	90.29	H	4.69
Tr.	%	90.26		4.87

L'opération effectuée sur l'amino-2 hydroxy-2' benzo-5,6 diphénylméthane (X) et les dérivés: méthyl-3' et méthyl-4' (XII) et (XIII) correspondants, conduit également à la dibenzacridine (VII).

Nous avons pu constater,par ailleurs, que cette dibenzacridine pouvait être obtenue avec un meilleur rendement (environ IO %) par condensation des bases de MANNICH phénoliques avec le β- naphtylamine en présence d'iode,à une température de l'ordre de 250°C.

Il est bon de signaler que le cas unique de l'amino-2 hydroxy-2' benzo-5,6 diphénylméthane nous a permis d'isoler à côté de la dibenzoacridine un produit de point de fusion: I69°C que nous avons identifié à la benzacridanne (Ia) par le test positif avec l'acide phosphomolybdique, l'analyse et le point de fusion mélangés avec un échantillon authentique.

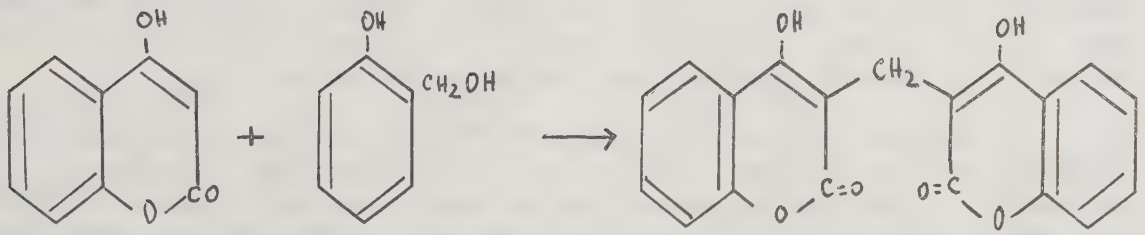
Il en résulte que,à la lumière de cet exemple, la structure que nous avions attribuée initialement aux amino-2 hydroxy-2' diarylméthane est vérifiée: à savoir que l'alkyl arylation s'est effectué en position-I de la β- naphtylamine.

EN RESUME, le traitement des amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes diversement substitués par la chaleur en présence d'iode, conduit à un seul et même dérivé: la dibenzacridine (VII). L'amino-2 hydroxy-2' diphénylméthane conduisant par ailleurs à la benzacridanne (Ia).

Cependant une autre conclusion peut être déduite. Il semble que par action de la chaleur,la présence d'iode, favorise la scission de l'amino-phénol de départ au niveau du pont méthylène en donnant différents radicaux qui réagissent entre eux pour former de la dibenzacridine qui est la plus stable dans ces conditions. Le reste phénolique donnant une résine que nous avons pu extraire à la soude,mais que nous n'avons pas pu purifier en vue d'une étude.

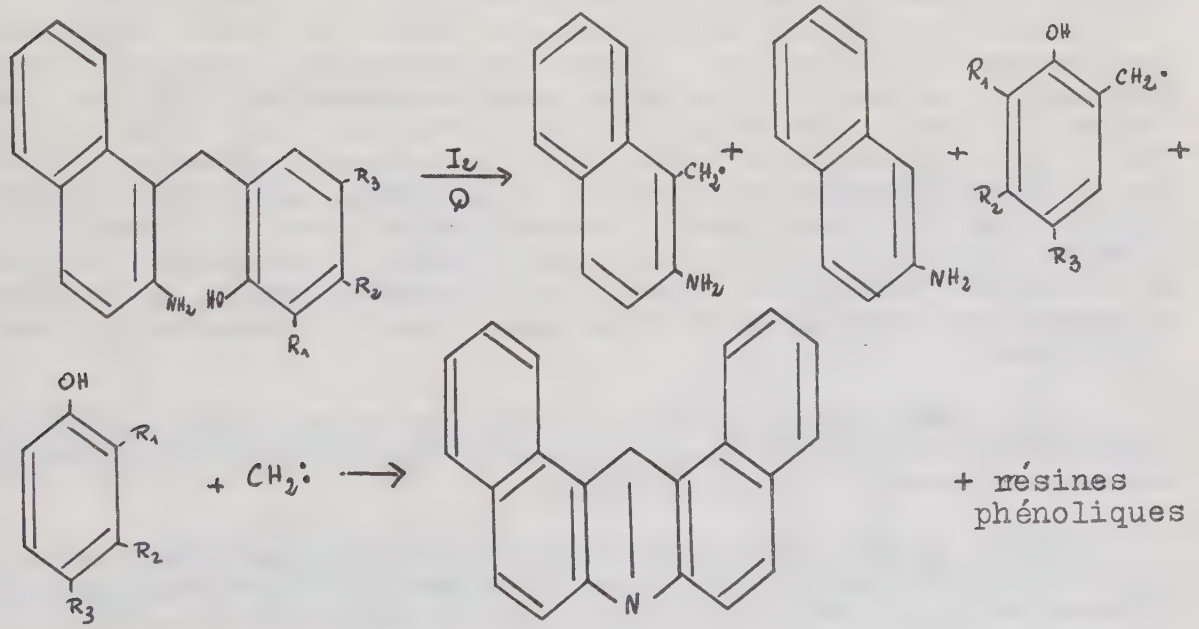
Nous nous trouvons là en présence d'un bel exemple de scission carbone-carbone. Ceci est à rapprocher de la réaction de MOLHO (26) qui par action de l'hydroxy-4 coumarine sur le saligénol

obtient le dicoumarol à côté du dihydroxy-2',4 benzyl-3 coumarine.



ainsi que de celle d'ULLMANN(59) qui fait réagir les amines aromatiques sur le dihydroxy-2,2' dinaphtylméthane (voir page 42).

A la lumière de ces résultats le schéma général suivant de la réaction peut être proposé:



VII

Devant cet échec,il était souhaitable de trouver une méthode de cyclisation. Malheureusement nous n'avons jamais pu aboutir malgré la multiplicité de nos expériences.

En effet, différents déshydratants comme: le chlorure de zinc fondu avec ou sans solvants,l'acide sulfurique à froid et à 100°C, l'oxychlorure de phosphore, nous ont conduit à des résines sauf l'acide sulfurique froid qui nous redonne les produits de départ.

L'acide phosphorique nous a permis d'isoler de la β-naphtylamine et une résine soluble en milieu alcalin. Ce dernier résultat est du même ordre que celui obtenu au cours du traitement par l'iode puisqu'il met en relief la fragilité de la liaison pontale par rupture de la liaison carbone-carbone.

D'autres essais ont été entrepris en vue de remplacer l'hydroxyle par le radical -NH2 afin d'obtenir les diamino-2,2' correspondants. Dans ce but, nous avons tenté la réaction de BUCHERER bien que nous sachions qu'elle n'est valable qu'avec les composés polycycliques comme le β-naphtol. Cette hypothèse est confirmée par tous nos résultats qui sont négatifs.

Il eut été intéressant d'effectuer cette réaction de BUCHERER sur l'amino-2 hydroxy-2' de CORLEY & BLOUT déjà cités mais n'ayant pu le préparer nous avons abandonné la question.

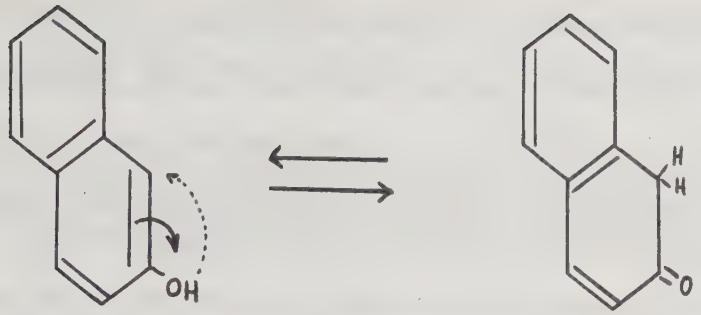
CONCLUSION: La cyclisation en benzacridines des amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes n'ayant pu être effectuée, la question de la position du radical hydroxy-arylalkyle reste posée. La seule confirmation nous ayant été donnée par l'amino-2 hydroxy-2' benzo-5,6 diphénylméthane qui conduit, à côté de la dibenzacridine (VII), au benzacridanne (Ia) nous permettrait de conclure que cette substitution se fait en -I; mais, étant donné que nous avons pu obtenir par ailleurs de la β-naphtylamine au cours du traitement par l'acide polyphosphorique, une des hypothèses de recombinaison des différents radicaux obtenus par action de l'iode consisterait à envisager l'apparition d'un radical méthylène libre, de la β-naphtylamine et de phénol, la condensation ultérieure s'effectuant dans le sens: naphtylamine + méthylène.

Il nous fallait donc trouver une autre méthode pour amener une preuve définitive de la structure que nous avons attribuée aux amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes.

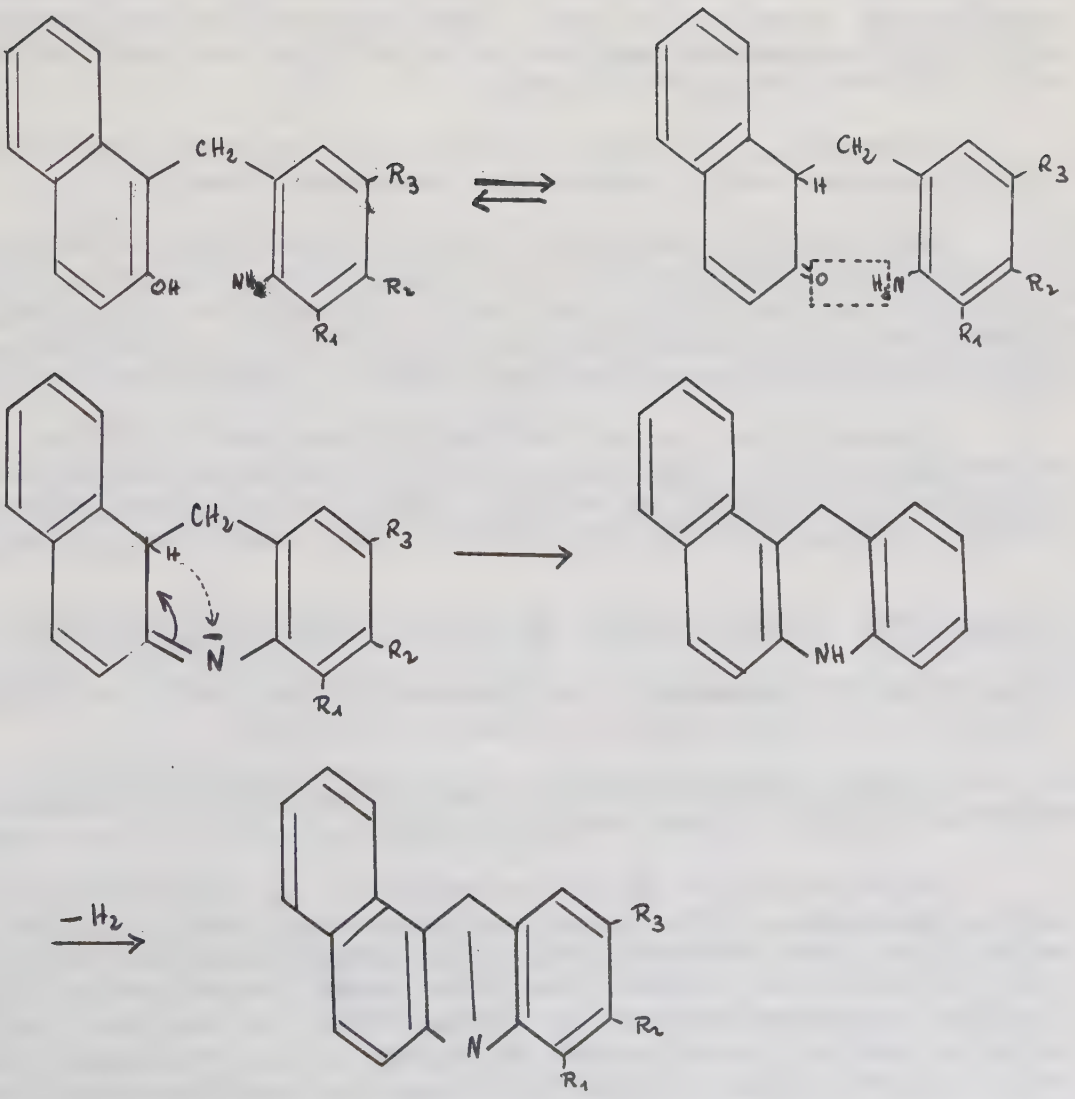
Dans ce but nous avons tenté d'obtenir, par diazotation suivie d'une hydrolyse, les dihydroxy benzo-5,6 diarylméthanes déjà obtenus et qui ont été décrits dans le deuxième chapitre.

On pourrait se demander comment se fait-il que dans le cas des naphtols la cyclisation s'effectue d'emblée alors que dans le cas des phénols il ne nous a pas été possible de la réaliser.

Une hypothèse qui pourrait être retenue est que cette différence provient de la faculté qu'ont les naphtols de se cétoniser plus facilement que les phénols monocycliques.



ce qui nous permet d'envisager le mécanisme de cyclisation suivant:



3) DIAZOTATION DES AMINO-2 HYDROXY-2' DIARYLMETHANES:

NOUVELLE METHODE DE PREPARATION DES BENZOXANTHENES

Quand CORLEY & BLOUT (75) pour amener une preuve supplémentaire de la structure de l'amino-2 hydroxy-2' dinaphtylméthane essayèrent par diazotation suivie d'un clivage hydrolytique, d'obtenir du dihydroxy-2,2' dinaphtylméthane, ils échouèrent.

De mêmes,les diazotations que nous avons tentées sur les amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes, obtenus précédemment,n'ont donné aucun résultat quand nous opérions en milieu aqueux.

La raison principale de cet échec est l'insolubilité que présentent les produits de départ dans les solutions acides.

Devant ce phénomène, nous avons songé à effectuer cette diazotation dans un solvant. C'est ainsi qu'en effectuant à une température de moins de 5°C l'addition de nitrite dans un mélange acide acétique-eau-alcool-acide sulfurique,solvant des amino-phénols,l'opération a été réussie.

Cependant, au lieu d'aboutir aux composés dihydroxylés par hydrolyse,nous avons obtenu les benzoxanthènes.

Dans quelques exemples,cette méthode peut échouer en raison du risque de décomposition en milieu acide. Il est donc bon d'extraire le benzoxanthène, au fur et à mesure de sa formation par décomposition du diazoïque,par un solvant non miscible; ce que nous avons réalisé par analogie avec la réaction de CLEMENSEN.

L'apparition de ces benzoxanthènes peut paraître, à priori, surprenante.Toutefois,à la lumière de la réaction de GRIESS qui consiste à remplacer le radical -NH2 par un hydrogène ou par un radical alkyloxy (76a) par action d'un alcool sur un sel diazonium

$$2\ Ar\text{-}N_2^+ X^- + {}_2CH_3\ CH_2\ OH \rightarrow Ar\ O\ CH_2\text{-}CH_3 + Ar\ H + 2XH + CH_3\ CHO$$

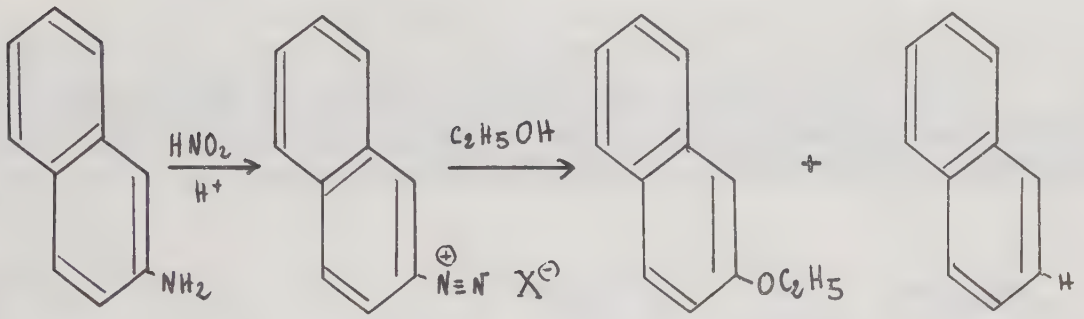
nous avons pu concevoir une interprétation de la réaction dans laquelle le phénol joue le rôle de l'alcool.

A notre connaissance, c'est là le premier exemple de réaction de GRIESS interne avec un phénol.

La réaction de GRIESS consiste en la désamination des amines aromatiques. Différentes méthodes ont été utilisées dans ce but, mais elles font toutes appel à la diazotation. Le sel de diazonium est décomposé par divers réactifs comme les alcools déjà cités, l'acide hypophosphoreux, le formaldéhyde en milieu alcalin,le stannite de sodium, le chlorure stanneux et le traitement par le zinc ou le cuivre après la stabilisation du diazoïque par l'acide

disulfonique-I,5 naphtalène,ou par des réducteurs comme l'hydroquinone,l'hydroxyde ferreux,l'hydrure de cuivre,l'acide formique, etc.....

De toutes ces précédentes méthodes,seuls les alcools conduisent aux dérivés alkylaryloxydés et pour ne citer qu'un exemple le sel de diazonium de la β- naphtylamine traité par l'alcool conduit au β- éthoxynaphtalène avec un rendement de 30%:



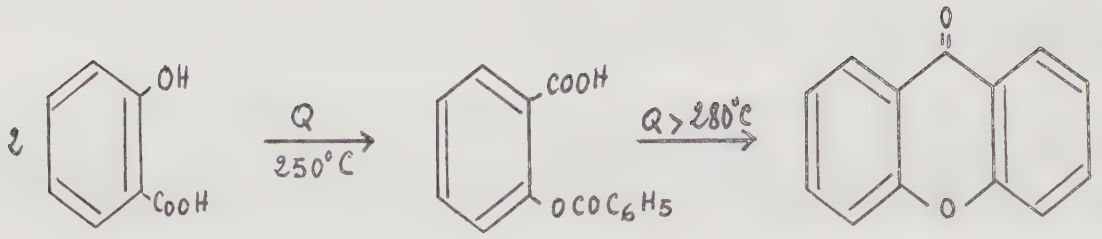
Il est évident que pour apporter une confirmation à cette hypothèse, d'autres réactions de ce type sont nécessaires,que nous pensons réaliser dans l'avenir. Il n'en reste pas moins que nous pouvons apporter une preuve de l'existence du sel de diazonium puisque dans le cas de l'amino-2 hydroxy-2' benzo-5,6 diphénylméthane nous l'avons isolé puis décomposé en milieu alcoolique pour obtenir le benzoxanthène correspondant.

Cette dernière réaction montre que même en présence d'alcool,le phénol réagit avant lui sur le diazoïque pour conduire au benzoxanthène.

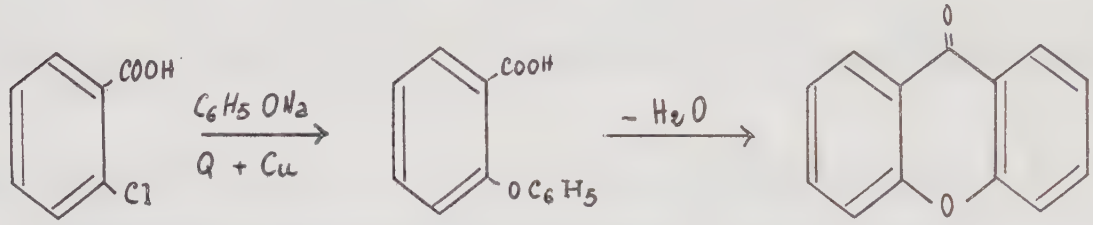
Nous nous trouvons donc en présence d'un nouveau type de réaction de GRIESS avec les phénols qui conduit,à partir des amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes, à une nouvelle synthèse des benzoxanthènes.

Les méthodes connues de préparation des xanthènes font toutes généralement appel à la réduction des xanthones,elles-mêmes obtenues par différentes techniques.

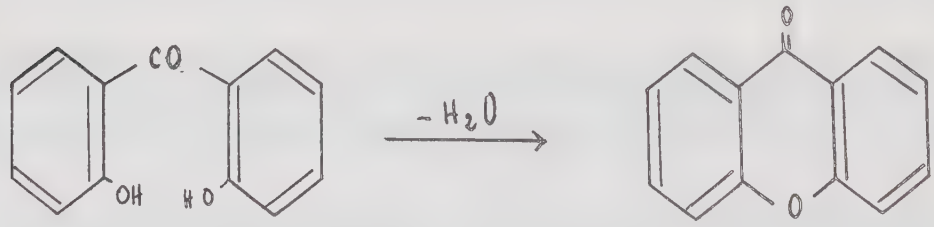
a) La pyrolyse des acides salicyliques:



b) La cyclisation des acides aryloxy-2 benzoïques par différents catalyseurs comme l'acide sulfurique, le pentachlorure de phosphore, le chlorure stannique, etc.....



c) La déshydratation des dihydroxy-2,2' benzophénones par les acides dilués, le chlorure d'aluminium, l'anhydride acétique en solution dans la pyridine, etc.....

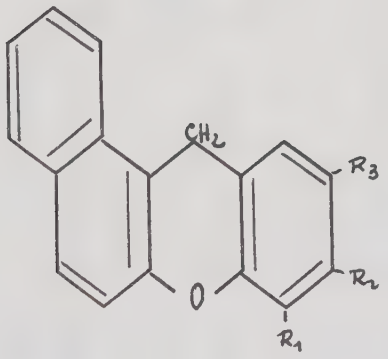


Les réductions des xanthones peuvent être effectuées de différentes manières, par: l'hydrure de lithium et d'aluminium distillation sur poudre de zinc, l'hydrogène en présence d'oxyde de cuivre (77,76,79).

Les xanthènes peuvent être obtenus d'ailleurs par condensation des phénols et du méthanol en présence de catalyseurs comme l'alumine (80) ou la thorine (82) et,par action du formol sur les phénols,à chaud et sous pression,en présence d'acide chlorhydrique.

Une dernière méthode est la cyclisation des dérivés du dihydroxy-2,2' diarylméthane par des agents déshydratants comme l'oxychlorure de phosphore (78) ou l'acide sulfurique en solution dans l'acétate d'éthyle comme nous l'avons déjà montré précédemment.

Il est bon de signaler que la méthode que nous avons mise au point est générale des benzoxanthènes et qu'elle présente un avantage sur les méthodes décrites qui sont généralement difficiles d'application. Les résultats que nous avons obtenus sont résumés dans le tableau suivant. Certains benzoxanthènes oxydés par l'oxyde de sélénium nous ont conduit aux benzoxanthones correspondants:



Produit de départ	Composé obtenu	N°	Substituants R_1	R_2	R_3	F°	Rt	A N A L Y S E	Xanthone	F°	Réf.
Amino-2 Hydroxy-2' Benzo-7,8 Diphényl-méthane X	Benzo Xanthène	XXVI	H	H	H	98°	25%	Calc. 87,90 5,21 O Tr. 87,91 5,25 O	-	-	(a)(77)
Id. méthyl-5' IX	id. méthyl-2	XXVII	H	H	CH_3	120°	30%	Calc. 83,06 4,65 O Tr. 82,91 4,74 O	XXVIII	154°	(b)
id. méthyl-3' (XIII)	id. méthyl 3	XXI	H	CH_3	H	110°	25%	Calc. 87,77 5,73 O Tr. 87,32 6,23 O	-	-	(a)
id. chloro-5'	id. chloro-2	XXIX	H	H	Cl	128°	30%	Calc. 72,73 3,23 O Cl 12,63 Tr. 72,76 3,52 O I2,60	XXX	184°	(b)(c)

Les points de Fusion pris sur bloc Maquenne ne sont pas corrigés

a) analyse faite sur le xanthène

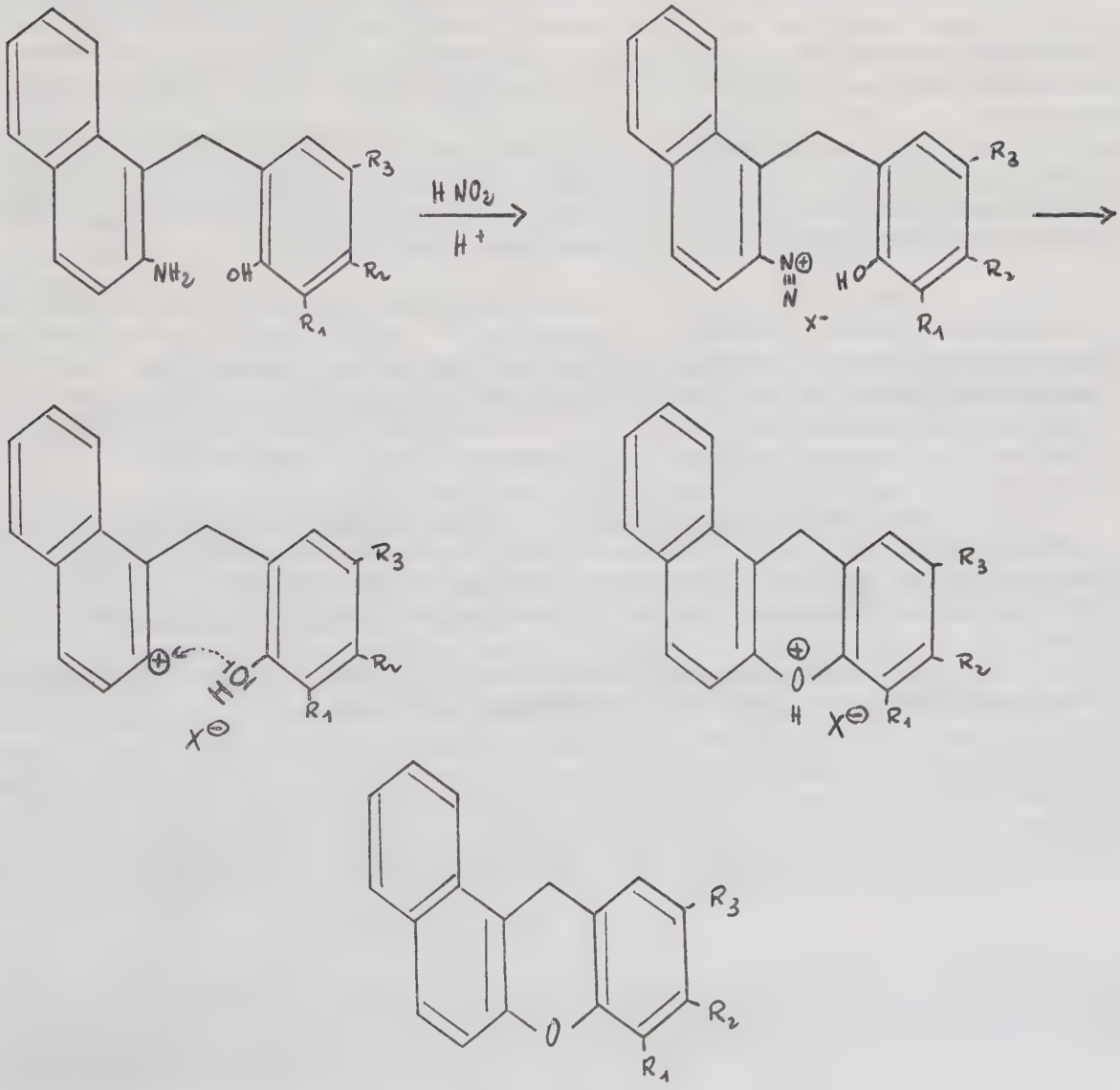
b) analyse faite sur le xanthone

c) la réduction par le nickel Raney en milieu alcalin conduit à XXVI

Notons que les désaminations tentées, en utilisant l'acide hypophosphoreux en vue d'obtenir les monophénols, n'ont donné aucun résultat.

EN RESUME, la diazotation des amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes par l'acide nitreux en solution dans le mélange acide acétique-alcool-acide sulfurique-eau conduit après destruction du diazoïque aux benzoxanthènes.

Nous avons pu établir une analogie entre cette réaction avec celle de GRIESS en considérant que le phénol contenu dans le produit du départ pouvait jouer le rôle de l'alcool. Nous pouvons illustrer cette interprétation par le schéma suivant:



IV - CONCLUSIONS

Au cours de ce troisième chapitre, nous avons pu constater que les bases de MANNICH phénoliques réagissaient avec les amines aromatiques de différentes manières:

1°) La condensation du pipéridinométhyl-1 naphtol-2 avec amines aromatiques diversement substituées conduit toujours aux benzacridines ou dans certains cas aux benzacridannes.

On pourrait envisager, étant donné que le formol marqué est facile à obtenir, de préparer des benzacridines marquées au carbone 14 en position -9

2°) La condensation des bases de MANNICH phénoliques monocycliques avec les amines aromatiques monocycliques s'effectue dans de très mauvaises conditions. Il semble toutefois que dans certains cas des amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes ont été obtenues.

3°) La condensation des bases de MANNICH phénoliques monocycliques avec la β-naphtylamine, conduit dans d'excellentes conditions aux amino-2 hydroxy-2' benzo-5,6 diarylméthanes, composés nouveaux dont nous avons démontré la structure.

Ces dérivés ne se laissent pas cycliser en benzacridines; par contre, sous l'action d'agents de condensation nous avons pu constater qu'il se produit une scission au niveau du pont méthylène; celle-ci dans le cas du traitement thermique en présence d'iode donne différents radicaux qui se recondensent pour former dans tous les cas un corps unique la dibenzo-1,2;7,8 acridine.

Les amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes conduisent par l'intermédiaire des sels de diazonium aux benzoxanthènes; une hypothèse rapprochant cette réaction de celle de GRIESS est avancée: cette dernière s'effectue par le phénol aux dépens de l'alcool.

4°) Nous avons pu mettre au point un réactif spécifique des acridannes : l'acide phosphomolybdique.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - BENZOACRIDINE $C_{17}H_{11}N$

Tableau page 47

Un mélange de I g (I/I00 mole) d'aniline et de 2,4 g (I/I00 mole) de pipéridinométhyl-I naphtol-2,introduit dans un ballon de 25 cm3,surmonté d'une colonne Vigreux de I5 cm.environ, munie d'un ajustage latéral permettant l'élimination des produits volatils apparus au cours de la réaction, est chauffé au bain métallique à une température passant progressivement de I00°C à 200°C pendant 8h, puis à 220°C pendant I h pour éliminer l'excès d'aniline qui n'aurait pas réagi.

Le résidu refroidi est extrait par l'éther de pétrole (Eb: 60-70°C) par trois reprises de I00 cm3,puis réextrait par 200 cm3 d'éther éthylique bouillant.Après décantation, la fraction éthérée,traitée par l'eau,puis la soude à 5 % pour éliminer les fractions phénoliques séchées sur sulfate de sodium anhydre,est évaporée à sec sous vide. Le résidu (I,5 g) est recristallisé deux fois dans le benxène. De fines aiguilles (environ I g) sont obtenues.

PF = I30°C

La synthèse de (I) effectuée selon ULLMANN et LA TORRE (83) donne le même composé. Leur point de fusion mélangé n'est pas abaissé.

La réaction de condensation est effectuée en se servant d'aniline comme solvant selon la technique suivante:

Le mélange réactionnel précédent, additionné de I0 cm3 d'aniline est chauffé pendant 3 h dans l'appareillage déjà décrit. Le résultat de la réaction est concentré sous vide et à chaud à 200°C pour éliminer l'aniline. Le résidu obtenu (2g) est traité par l'acide chlorhydrique concentré (I0 cm3) et froid pour éliminer l'aniline. Il est ensuite lavé à l'eau jusqu'à neutralité,et agité avec de la soude 5 %, puis de nouveau lavé à l'eau jusqu'à neutralité. Le produit restant,mis en solution dans I00 cm3 d'alcool, est filtré puis concentré partiellement. La solution alcoolique laisse déposer au refroidissement un composé jaune (I,5 g)

PF = I43°C (II)

(II) traité par l'acide chlorhydrique I5N à chaud est en partie solubilisé; le filtrat acide, neutralisé par l'ammoniaque concentrée,donne un produit qui,après dessiccation,a un point de fusion de

I30°C et un point de fusion mélangé avec (I) non abaissé; le résidu insoluble en milieu acide,recristallisé dans l'alcool ammoniacal,donne un produit ayant une réaction positive au réactif phosphomolybdique et un point de fusion mélangé avec la benzo-7,8 acridanne non abaissé,préparée par ailleurs,par réduction de (VI) par l'hydrogène en présence de Nickel Raney, et en solution dans l'alcool.

II- METHYL-4 BENZO-7,8 ACRIDINE $C_{18}H_{13}N$

Le mélange de I g (I/I00 mole) d'orthotoluidine et de 2,4g (I/I00 mole) de pipéridinométhyl-I naphtol-2 chauffé pendant 3 h est extrait selon la technique précédente. Par recristallisation dans le benzène,on obtient (II) (Ig environ).

PF = I43°C

Le point de fusion mélangé avec un échantillon authentique préparé selon ULLMANN (58) n'est pas abaissé.

Analyse Calc. % N : 5.76
Tr. % N:: 6.00

III - METHYL-3 BENZO-7,8 ACRIDINE $C_{18}H_{13}N$

Le mélange de I g (I/I00 mole) de métatoluidine,traité dans les conditions précédentes, recristallisé dans le benzène, conduit à (III), environ (800 mg).

PF = I39°C

Analyse calc. % C: 88.86 H: 5.39 N: 5.76
Tr. % C: 87.92 H: 5.63 N: 5.99

IV- METHYL-2 BENZO-7,8 ACRIDINE $C_{18}H_{13}N$

De même I g de paratoluidine traité comme précédemment avec 2,4 g de pipéridinométhyl-I naphtol-2 donne, par recristallisation dans le benzène I,5 g de (IV).

PF = I58°C

Le point de fusion mélangé avec un échantillon authentique préparé selon ULLMANN (58) n'est pas abaïssé.

Analyse	Calc. %	C: 88.86	H: 5.39	N: 5.76
	Tr. %	C: 88.10	H: 5.57	N: 6.12

V- METHOXY-2 BENZO-7,8 ACRIDINE $C_{18}H_{13}N$

Le mélange de 2,4 g de pipéridinométhyl-1 naphtol-2 et 1,2 g de paraméthoxyaniline est traité dans les conditions précédentes. Le résidu (1 g) est recristallisé deux fois dans le benzène.

PF = 155°C

Analyse	Calc. %	C: 83.37	H: 5.05	N: 5.40
	Tr. %	C: 83.34	H: 5.53	N: 5.84

VI - DIBENZO-1,2,5,6 ACRIDINE $C_{21}H_{13}N$

2,4 g de pipéridinométhyl-1 naphtol-2 et 1,4 g d'α-naphtylamine chauffés 4 h dans les conditions précédentes, donnent au refroidissement un résidu solide, qui lavé dans l'acétone chaude où il est peu soluble, donne un produit qui est recristallisé dans le benzène (enciron 2 g).

PF = 226°C

Analyse	Calc. %	C: 90.29	H: 4.69	N: 5.02
	Tr. %	C: 90.05	H: 4.85	N: 5.22

(VI) préparé selon ULLMANN et FETVADJIAN (84) donne un point de fusion mélangé non abaissé.

(VI) a été obtenu par condensation dans les mêmes conditions du pipéridinométhyl-2 naphtol-1 avec la β-naphtylamine, mais avec un moins bon rendement.

VIII - BASE DE REED

Le mélange de 2,4 g de pipéridinométhyl-1 naphtol-2 et de 1,4 g de β-naphtylamine, conduit après 1 h de chauffage dans les conditions précédentes à 2,5 g de (XIV).

VII- DIBENZO-I,2,7,8 ACRIDINE $C_{21}H_{13}N$

I00 mg de Base de Reed (VIII) en suspension dans I0 cm3 d'acide sulfurique dilué (50 cm3 d'eau additionnée de 2,5 cm3 d'acide sulfurique concentré),sont chauffés à ébullition. On ajoute alors 50 mg de bichromate de potassium dissous dans un minimum d'eau et on fait bouillir pendant 5 mn, en vue d'oxyder l'acridanne, puis on additionne ensuite I00 mg de bichromate de potassium en solution dans l'eau; il précipite un sel orange de bichromate de la benzacridine. On laisse refroisir en glacière pendant une nuit. Le lendemain,le sel de bichromate est essoré puis décomposé par l'ammoniaque concentré. Le précipité obtenu est extrait par I00 à 200 cm3 d'éther,par agitation pendant 2 h. La solution éthérée est lavée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est recristallisé dans l'alcool éthylique deux fois.

PF = 2I8°C

Analyse	Calc.	%	C:	90.29	H: 4.69	N: 5.02
	Tr.	%	C:	90.2I	H: 4.50	N: 5.I4

Le point de fusion mélangé avec un échantillon authentique de la dibenzacridine préparée selon SENIER et AUSTIN (6I) n'est pas abaissé.

REACTIF PHOSPHOMOLYBDIQUE

La solution de I g d'acide phosphomolybdique dans I00 cm3 d'eau distillée, à l'ébullition, et filtrée après refroidissement constitue le réactif.

La réaction d'identification s'effectue comme suit: quelques cristaux de l'acridanne supposée, sont dissous dans un minimum d'alcool (I cm3) et quelques gouttes du réactif sont ajoutées; s'il s'agit d'une acridanne, une couleur ou un précipité vert,bleu-vert ou bleu apparaît. La coloration est renforcée par l'addition d'une goutte d'acide chlorhydrique concentré: elle se conserve qi on passe en milieu alcalin. L'absence d'acridanne se traduit par l'absence de coloration.

IX- AMINO-2 HYDROXY-2' METHYL-5 BENZO-5,6 DIPHENYLMETHANE-$C_{18}H_{17}NO$

20 g de pipéridino méthyl-2 méthyl-4 phénol et I5 g de β-naphtylamine sont placés dans l'appareillage précédent et chauffée au bain métallique à la température de 200°C pendant 3 h. Le résultat de la condensation est traité par la soude 5 % pour séparer (IX) sous forme de sel de sodium,soit en solution, soit précipité.

Le précipité est essoré,puis dissous à chaud dans l'eau. La solution obtenue,additionnée au filtrat précédent préalablement traité par l'éther, en vue d'éliminer les parties non phénoliques,est neutralisée par l'acide chlorhydrique à pH neutre (pH 5,6 au papier Prolabo). Le précipité est essoré,lavé à l'eau, puis dissous dans un minimum d'acide acétique chaud. La solution obtenue est diluée à froid par l'eau jusqu'à précipitation complète d'un solide qui est essoré,lavé à l'eau,séché et recristallisé dans le benzène (10 g).

Pf = 160°C

Analyse	Calc.	%	C:	82.10	H:	6.51	N: 5.32
	Tr.	%	C:	81.92	H:	6.26	N: 5.62

- Acétylation 1 g de (IX) dissous dans 20 cm3 d'anhydride acétique est chauffé à reflux pendant 1 h. La solution obtenue est évaporée sous vide. Le résidu est alors additionné d'eau à froid. Le précipité obtenu est lavé,séché et recristallisé dans l'alcool

PF = 169°C

Analyse	Calc.	%	C:	76.06	H:	6.09	N: 4.03
	Tr.	%	C:	76.01	H:	6.37	N: 4.46

- Chlorhydrate 200 mg de IX dissous dans l'éther sont traités par un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec. Le chlorhydrate qui précipite est lavé à l'éther sec.

PF = 205°C se décompose à partir de 140°C

Analyse	Calc.	%	C:	72.0	H:	6.0	Cl:	11.83	N: 4.66
$C_{11}H_{18}Cl\,NO$	Tr.	%	C:	71.5	H:	5.92	Cl:	11.6	N: 4.56

La réaction effectuée à partir du diéthylaminométhyl-2 méthyl-4 phénol et de la β-naphtylamine dans les mêmes conditions, conduit à IX avec un meilleur rendement (16 g). Ici, au lieu de faire une extraction alcaline,le résultat de la condensation est jeté encore chaud et fondu dans 50 cm3 de benzène où IX cristallise d'emblée.

X - AMINO-2 HYDROXY-2' BENZO-5,6 DIPHENYLM2THANE $C_{17}H_{15}NO$

9 g de diéthylaminométhyl-2 phénol et 7 g de β-naphtylamine traités dans les conditions précédentes,c'est-à-dire jetés sur du benzène chaud après chauffage, donnent X (10 g), recristallisé dans le benzène.

PF = 204°C

Analyse Calc. % N: 5.62
Tr. % N: 5.31

XI - AMINO-2 HYDROXY-2' CHLORO-5' BENZO-5,6 DIPHENYLMETHANE
$C_{17}H_{14}ClNO$

La condensation est effectuée dans les conditions précédentes à partir de 10 g de diéthylaminométhyl-2 chloro-4 phénol et 7 g de β-naphtylamine. XI (12 g) est recristallisé dans le benzène.

PF = 179°C

IX réduit par le nickel Raney en milieu alcalin donne X en opérant comme suit: 11 g de XI dissous dans 100 cm3 d'alcool éthylique est traité par un courant d'hydrogène en présence du nickel Raney (500 mg),et d'une pastille de soude. Le résultat de la réaction est filtré, évaporé sous vide, puis dissous dans 5 cm3 d'acide acétique d'où X est précipité par l'eau. Le point de fusion mélangé avec le dérivé précédent n'est pas abaissé.

XII- AMINO-2 HYDROXY-2' METHYL-3' BENZO-5,6 DIPHENYLMETHANE
$C_{18}H_{17}NO$

15 g de diéthylaminométhyl-2 méthyl-6 phénol condensés avec 15 g de β-naphtylamine,dans les conditions précédentes, conduisent à 17 g de XII

PF = 190°C

Analyse Calc. % C: 82.10 H: 6.51 N: 5.32
Tr. % C: 81.70 H: 6.50 N: 5.10

XIII- AMINO-2 HYDROXY-2' METHYL-4' BENZO-5,6 DIPHENYLMETHANE
$C_{18}H_{17}NO$

De même, on obtient avec le diéthylaminométhyl-2 méthyl-5 phénol et la β-naphtylamine 16 g de XIII.

PF = 186°C

La structure de XIII a été prouvée par sa conversion en benzo-7,8 xanthène.

XIV- AMINO-2 HYDROXY-2' METHYL-5' DIPHENYLMETHANE (?) $C_{14}H_{15}NO$

10 g de diéthylaminométhyl-2 méthyl-4 phénol et 12g d'ani

line sont chauffés dans l'appareillage précédent à 200°C pendant 3 h; 3 g de l'excès d'amine sont éliminés par distillation, à pression normale. Par distillation sous vide (30 mm.),10 g d'une huile sont recueillis. Le résidu dissous dans 200 cm3 de benzène est lavé à l'acide chlorhydrique 2n. La solution chlorhydrique donne,par neutralisation à l'ammoniaque, une huile qui, en contact avec du benzène,cristallise. On recristallise de nouveau dans le benzène.

PF = 145°C

Analyse	Calc.	%	C: 78.85	H:	7.09
	Tr.	%	C: 78.40	H:	7.52

XIV est soluble dans les alcalis et les acides. Le rendement est très mauvais (20 à 30 mg).

La fraction benzénique filtrée et évaporée à sec donne un produit insoluble dans les acides et les bases, et de structure indéterminée:

PF = 165°C

Analyse	Tr.	%	C: 79.70	H:	7.03

Traitement par l'iode

1°- Amino-2 hydroxy-2' chloro-5' benzo-5,6 diphénylméthane

5 g de XI sont additionnés d'un cristal d'iode puis sont chauffés de 210 à 240°C pendant 5 à 6 h. Le résultat de la réaction est solubilisé dans 50 cm3 de benzène bouillant puis filtré. Le filtrat,évaporé à sec, donne un résidu qui, dissous dans l'alcool, est abandonné pendant plusieurs jours. Il cristallise alors un produit XVIII.

2°- XVIII dissous dans l'alcool,est réduit par un courant d'hydrogène en présence de nickel Raney en milieu alcalin. Après filtration et évaporation un produit orange est isolé (XIX) (Base de Reed).

PF = 226°C

3°- XIX, oxydé par le mélange sulfochromique selon la méthode d'ALBERT & WILLIS (53) est transformé en XX, c'est-à-dire la dibenzacridine.

PF= 218°C

XX et VII ont un point de fusion mélangé non abaissé.

XXIV- BENZO-2,3 ACRIDINE

L'acide N-phényl amino-3 naphtoïque-2 (XXI) a été préparé selon SCHOPFF (73) par action de l'acide hydroxy-3 naphtoïque sur l'aniline en présence de chlorure de zinc.

L'acridone (XXII) (PF = 305°C) a été obtenue par cyclisation de (XXI) par l'oxychlorure de phosphore selon la méthode de BACHMAN & PICHAT (74). Il faut remarquer que nous aurions dû obtenir le chloro-9 acridine, mais nous avons déjà signalé (voir page 40) que les chloroacridines se transforment rapidement en acridones en milieu acide.

XXII réduit par l'hydrure double de lithium et d'aluminium selon BADGER, SEIDLER & THOMSON (64) conduit à la benzo-2,3 acridanne (XXIII).

PF = 285°C

test phosphomolybdique positif.

XXIII oxydé selon SCHOPFF (73) par le nitrite d'éthyle en milieu acide conduit à la benzo-2,3 acridine XXIV

PF = 226°C

Le point de fusion de XXIV avec XX est abaissé à 190°C

XXV - METHYL-2 BENZO-6,7 ACRIDINE

5g de IX et un cristal d'iode sont chauffés et traités comme dans le cas de XX. 100mg de XXV supposé sont obtenus.

PF = 218°C

Analyse	$C_{16}H_{13}N$	Calc. %	C: 88.86	H: 5.39	N: 5.76
		Tr. %	C: 88.69	H: 5.27	N: 5.68

XXV bisublimé et recristallisé trois fois dans le benzène donne l'analyse suivante:

$C_{21}H_{13}N$	Calc. %	C: 90.47	H: 4.94
	Tr. %	C: 90.26	H: 4.69

Ce n'est pas de la méthyl-2 benzo-6,7 acridine, mais de la dibenzo-1,2,7,8 acridine (VII).

XXVI - BENZO-7,8 XANTHENE $C_{II}H_{I2}O$

2 g d'amino-2 hydroxy-2' diphénylméthane (X) sont dissous dans 50 cm3 d'acide acétique à chaud; après refroidissement 6 cm3 d'acide sulfurique concentré,dilués dans I5 cm3 d'eau,sont ajoutés lentement. On ajoute alors 30 cm3 d'alcool et la solution obtenue est refroidie dans un bain glace-sel,jusqu'à la température de 0°C.

0,6 g de nitrite de sodium dissous dans un peu d'eau,sont ajoutés goutte à goutte en ayant soin de maintenir la température inférieure à 5°C. Un précipité apparaît; une fois l'addition de nitrite terminée,le mélange réactionnel obtenu est abandonné à la température ordinaire pendant I h.

Le ballon contenant le produit de la réaction est chauffé au bain-marie à 50°C pendant I/2 h,puis à 80°C pendant I h. Un dégagement gazeux se produit,tandis qu'un composé de couleur brune apparaît. On essore ce produit (le filtrat extrait par l'éther ne donne après décantation et évaporation à sec qu'un résidu impurifiable) qui est recristallisé dans l'alcool après traitement au noir animal,essoré,séché et sublimé sous vide à I50-I60°C, puis recristallisé dans l'alcool.

PF = 98°C identique au point de fusion décrit par MUSTAFA & HYLMY (77)

Analyse	Calc. %	C: 87.90	H: 5.2I	N: 0
	Tr. %	C: 87.9I	H: 5.25	N: 0

XXVII- METHYL-2 BENZO-7,8 XANTHENE $C_{I8}H_{I4}O$

I°- 2,5 g de IX sont dissous dans un mélange de 50 cm3 d'acide acétique, 5 cm3 d'acide sulfurique concentré et I0 cm3 d'eau, à chaud. Après refroidissement, un solide précipite. Ce dernier essoré est dissous dans un mélange d'acide acétique et d'alcool.La solution obtenue est refroidie et maintenue à une température inférieure à 5°C.

0,3 g de nitrite sont ajoutés goutte à goutte en ayant soin de maintenir une agitation suffisante pour que la température ne s'élève pas. La solution est alors traitée comme précédemment pour décomposer le diazoïque. Le précipité obtenu est essoré,traité par le noir animal en solution dans l'alcool, puis après concentration de la solution alcoolique,on obtient des cristaux par refroidissement. Ces cristaux de couleur rose,sont insolubles dans les alcalis.

PF = I20°C

C'est le benzo-7,8 méthyl-2 xanthène (XXVII).

2°- Par déshydratation de dihydroxy-2,2' méthyl-5' benzo-5,6 diphénylméthane (0,5 g),dissous dans 20 cm3 d'acétate d'éthyle, additionnés de 2 cm3 d'acide sulfurique concentré, est chauffé au bain-marie à reflux pendant une nuit. L'acétate d'éthyle est alors évaporé au bain-marie bouillant et le résidu traité par l'eau; le précipité obtenu,recristallisé dans l'alcool donne XXVII (800 mg soit environ 30 % de rendement).

Le point de fusion mélangé des deux produits obtenus par ces deux méthodes n'est pas abaissé.

XXVIII - METHYL-2 BENZO-7,8 XANTHONE $C_{18}H_{12}O_2$

Méthode d'oxydation

100 g de XXVII dissous dans 50 cm3 d'alcool éthylique sont additionnés de 200 mg de SeO_2,puis chauffée à reflux pendant 10 h.Un dépôt de sélénium apparaît. Le filtrat concentré à 20 cm3 laisse déposer à nouveau du sélénium qui est éliminé par filtration. La solution abandonnée donne des cristaux qui sublimés à 160°C sous vide sont recristallisés dans l'alcool.

PF = 154°C

Analyse	Calc. %	C: 83.06	H: 4.65	N: 0
	Tr. %	C: 82.91	H: 4.74	N: 0

XXIX - CHLORO-2 BENZO-5,8 XANTHENE $C_{17}H_{11}O\,Cl$

1,5 g d'amino-2 hydroxy-2' chloro-5' diphénylméthane (XI) dissous à chaud dans un mélange de 20 cm3 d'acide acétique et 80 cm3 d'acide sulfurique 11 % en volume, donne par refroidissement un précipité qui est essoré puis dissous dans un mélange de 20 cm3 d'acide acétique, 20 cm3 d'alcool et 20 cm3 d'eau. Cette solution est traitée comme précédemment par 0,3 g de nitrite de sodium pour la diazotation.

La décomposition est faite de même, ainsi que la purification. Le produit obtenu fond à 128°C (500 mg soit environ 30 % de rendement).

Analyse	Calc. %	Cl: 13.29	N: 0
	Tr. %	Cl: 13.22	N: 0

XXIX réduit par le nickel Raney en milieu alcalin conduit au benzoxanthène (XXVI).

PF = 98°C

XXX - CHLORO-2 BENZO-7,8 XANTHONE $C_{17}H_9Cl$ O

100 mg de XXIX oxydés selon la même technique que pour XXVII donne XXX

PF = 144°C

Analyse	Calc. %	C: 72.73	H: 3.23	Cl:	12.63
	Tr. %	C: 72.76	H: 3.52	Cl:	12.60

XXXI - METHYL-3 BENZO-7,8 XANTHENE $C_{18}H_{14}O$

2,7 g d'amino-2 hydroxy-2' méthyl-4' benzo-5,6 diphénylméthane (XIII) sont dissous dans 100 cm3 d'acide acétique à chaud, 6 cm3 d'acide sulfurique concentré sont ajoutés à la solution froide avec précaution ainsi que 15 cm3 d'eau. La solution obtenue est refroidie et maintenue à une température inférieure à 5°C. La diazotation est faite par 0,6 g de nitrite de sodium dans les conditions précédentes. L'agitation est maintenue 2 h après la fin de l'addition.

Pour la décomposition du diazoïque la technique suivante est utilisée, en raison de l'insuccès de la méthode précédente:

15 g de sulfate de cuivre dissous dans 25 cm3 d'eau et 200 cm3 de toluène sont portés à ébullition. La solution du diazoïque est ajoutée au mélange précédent en effectuant une vigoureuse agitation. Le tout est porté rapidement à l'ébullition en ayant soin de maintenir l'agitation. Dès que l'ébullition est atteinte, le mélange réactionnel est refroidi rapidement sous courant d'eau puis décanté. La solution aqueuse est extraite à nouveau par 200 Cm3 de toluène. Les fractions toluéniques rassemblées sont évaporées à sec après lavage à l'eau. Le résidu est recristallisé dans l'alcool. Le produit obtenu est insoluble dans les alcalis. Après sublimation et recristallisation dans l'alcool, on obtient le méthyl-3 benzoxanthène (XXI) (600 mg soit 25 % de rendement environ).

PF = 110°C

Analyse	Calc. %	C. 87.77	H: 5.73	N:	0
	Tr. %	C: 87.32	H: 6.23	N:	0

CONCLUSIONS GENERALES

Ce travail, effectué sur les réactivités des bases de MANNICH phénoliques vis-à-vis des composés à hydrogène mobile, confirme la labilité de la liaison carbone-azote et la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone.

C'est ainsi que les phénols et les amines aromatiques condensés par voie thermique avec ces bases ont conduit à différents produits de condensation; la présence d'un noyau naphtalénique augmentant la réactivité.

En effet, par condensation thermique; sans catalyseurs ni solvant.

I°) [illegible] des bases de MANNICH phénoliques avec les phénols nous avons obtenu les hydroxy-2,2' diarylméthanes.
Cette voie d'accès à ces dérivés constitue une méthode générale de préparation qui présente l'avantage de pouvoir donner les composés dissymétriques de cette série.

2°) du pipéridinométhyl-I naphtol-2 avec les amines aromatiques, nous a permis de préparer différentes benzo-7,8 acridines en une seule étape; cette méthode permet d'envisager la préparation de benzacridines marquées radioactivement en position-9 en vue d'une étude biologique.

avec les amines aromatiques monocycliques

3°) des bases de MANNICH phénoliques monocycliques nous n'avons pas obtenu de résultats satisfaisants. Ces réactions ne semblent pas vouées à aboutir à une méthode préparative.

4°) de la β-naphtylamine avec les bases de MANNICH des phénols monocycliques nous avons pu isoler dans d'excellentes conditions, des amino-2 hydroxy-2' benzo-5,6 diarylméthanes, composés nouveaux qui présentent sous l'action de catalyseurs de déshydratation une fragilité au niveau du pont méthylène. Ce nouveau type de dégradation suivi d'une recombinaison des radicaux formés nous a permis de mettre en évidence, par traitement thermique en présence d'iode, que tous ces amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes conduisent à la dibenzo-I,2,7,8 acridine.

Ces amino-phénols sont transformés en benzoxanthènes par diazotation. Nous avons considéré cette réaction comme une extension de la réaction de GRIESS; elle constitue une nouvelle voie d'accès aux benzoxanthènes qui par oxydation par l'oxyde de sélenium en

milieu alcoolique conduisent aux benzoxanthones.

En dehors de l'étude des bases de MANNICH phénoliques nous avons préparé de nouvelles bases:les pipéridinobenzyl-2 phénols par action du benzal-N,N' bis pipéridine sur les phénols.

Par ailleurs,nous avons mis au point un nouveau réactif spécifique des acridannes,l'acide phosphomolybdique.

EN RESUME, ce travail met essentiellement en lumière:

- la préparation de nouveaux composés, les pipéridinobenzyl-2 phénols

- Une nouvelle synthèse des benzacridines.

- L'obtention de nouveaux amino-phénols, les amino-2 hydroxy-2' benzo-5,6 diarylméthanes.

- Un nouvel accès aux benzoxanthènes.

BIBLIOGRAPHIE

1- C.M. VAN MARLE & B. TOLLENS, Ber. 1903, 36, 1351
2- H. SCHAFER & B. TOLLENS, Ber. 1906, 39, 2181
3- K. AUWERS & DOMBROWSKI, Ann. 1906, 344, 280
4- D.P.R. 1895 N° 89979 & 90907 1896 N° 90908

5- HILDEBRANDT, Arch. Pharm. 1900, 44.278; Ber. 1904, 37, 4456
5a-K.AUWERS & G. BUTTNER, Ann. 1898, 302, 149
6- C. MANNICH D.P.R. 254714
6a- " Arch.der Pharm. 1917, 255, 268, 262
7- C. MANNICH & W. KROISCHE, Arch. der Pharm. 1912, 250, 647
8- SCHOPFF & COLL. , Angew. Chem. 1937, 50, 779
9- S. BUCK, J. Am. Chem. Soc. 1930, 52, 311
10-B. REICHERT & W. HOFFMANN, Arch. der Pharm. 1936, 274, 217, 218
11-WOODWARD, Angew. Chem. 1956, 68, 13
12-J.H. BURCKHALTER & COLL., J.Am.Chem.Soc.1946, 68, 1894
12aJ.H. BURCKHALTER, J.Am.Chem.Soc. 1950, 72, 1308
13- " " 1950, 72, 5309
14-U.S. PATENT (1954) 2670742
15- " (1953) 2636019
16-W.T. CALDWELL & T.R.THOMSON, J.Am.Chem.Soc.1939, 61, 734, 2354
17-E. PATENT 731787 Chem.Z. 1956, 120, 77
18-A.MADINAVEITA, Ann.Soc.Fis.Quim.Esp.1921, 19, 259
19-J. DECOMBE C.R. 1933, 196, 866
20- " " 197, 258
20aM. JULIA, Bull. 1959 p. 830
21-J.R. FELDMANN & E.C. WAGNER, J.Org. chem. 1942, 7, 43
21aJ.W. CORNFORTH, R.H. CONFORTH & A. ROBINSON, J.Chem.Soc.1943,
22-E.L. ELIEL, J.Am.Chem.Soc. 1951, 73, 43 p.168
23-HEOU FEO TSEOU & CHANG TSING YANG, J.Org.Chem.1956, 21, 692
24-J.P. PILLIPS & E.M. BARRAL, J.Org.Chem. 1956, 21, 692
25-J.B.LITTMANN & W.R. BRODE, J.Am.Chem.Soc. 1930, 52, 1655
25aD. MOLHO & GERPHAGNON M.C. , Bull. 1961, p. 1424
26-D. MOLHO , Bull. 1961, p. 1421
26aD. MOLHO, à paraître
27-D.B. MARSH & BUTLER M.L., Ind.Ing.Chem.1946, 38, 701
27aB. TCHOUBAR, Les mécanismes réactionnels em chimie organique
Dunod ed. 1960, p. 168
28-H.J. FLORESTANO & M.E. BAHLER, J.Am.Pharm. ass. 1953, 42, 576
28aMANNOCH, KOCH & BORKOWSKY, Ber. 1937, 70, 355
29-A. TRILLAT & R. CAMBIER, C.R. 1894, 118, 1272
30-S.R. FINN & J.W G. MUSTY, J.Soc.Chem. & Ind. 1950, 69, 49
31-H.G.PEER, Rec.Trav.Chim.pays-Bas, 1959, 78, 631
32-E.A.SHEARING & S.SMILES, J.Chem.Soc. 1937, p. 1348
33-SOMMELET, C.R. 1933, 197, 256
34-SOMMELET & I. MARSZAK, C.R. 1934, 198, 324

35 - QUELET, Bull. I933, IV,53,85II
36 - CASTIGLIONI, Gazz.Chim.Ital. I937, 67, 324
37 - DA RE, VERLICCHI & SETNIKAR, J.Org.Chem. I960, 25, I908
38 - J.C. DUFF & F.J. BILLS, Ber. I935, 68, 94I
39 - BREWSTER, Thèse Université Illinois, Urbana I948
40 - Ger.Patent II7890
4I - EF. BLICKE & F.J. McCARTY,J.Org. Chem. I959, 24, I06I
4Ia- H. STAUB,Fortschiritte der Heistoffchemie; Houben 2 Abt Bd. II (Berlin Leipzig I932) p. 583
42 - U.S. PATENT I956, 2839586
43 - F. POPPELSDORF & HOLT S.J., J.Chem.Soc. I954, p. II24,4094
44 - GRAEBE & CARO, Ann. I87I, I58, 265
45 - ALBERT A. & COLL., Brit. Exp. Path. I945, 26, I60
46 - LATARGET R. Am,Ass.Cancer Research, I946, 6, 484
47 - BUU HOI N.P., J. Chem. Soc. I946, p. 492
48 - BUU HOI N.P., P. DAUDEL, A. LACASSAGNE, J. LECOQ, M. MARTIN & G. RUDALI, C.R. I947, 225, 238
49 - P. DAUDEL, R. DAUDEL, N.P. BUU HOI & MARTIN M., Bull.I948,P.I202
50 - M. GUERIN & LACOUR, F., Bull. Ass. Fr. Et. Cancer I949,36, 77
5I - A. ALBERT, S.D. RUBBO & M.I. BURWILL,Brit.J.Exp.Path.I949,39,I59
52 - G.M. BADGER, J.Chem.Soc. I950 p. I809
53 - A. ALBERT & WILLIS, J.Soc.Chem. & Ind. I946, 65,26
54 - F. ULLMANN & NAAG, Ber. I907, 40, 25I5
55 - FRUDENBERG & BLUMMEL, Ann. I924, 440, 5I
56 - A. ALBERT & ROYER, J.Chem. Soc. I949, p. II48
56a- A. ALBERT & RICHTIE, Org. Synth. I942, 22, 5
57 - A. ALBERT, J.Chem. Soc. I948, p. II25
57a- C.F.H. ALLEN & G.H.W. Mc KEE, Org. Synt. Coll. II,I943,p. I5
58 - F. ULLMANN D.P.R. II23260
59 - F. ULLMANN & NAEFF, Ber. I900, 33, 907
60 - BUCHERER & SEYDE, Ber. I907, 40, 862
6I - SENIER & AUSTIN, J.Chem. Soc. I906, 89, I392
62 - C.R. HAUSER & J.G. MURRAY, J.Am.Chem.Soc. I955, 57, 3858
62a- F.ULLMANN & LA TORRE, Ber. I904, 37, 2926 ,2927
63 - R.S. CORLEY & E.R.BLOUT, J.Am.Chem.Soc. I947, 69, 76II
64 - G.M.B. GER? J.H. SEIDLER & B. THOMSON, J.Chem.Soc. I95I,p. 3207
65 - REED, J. Prakt. Chem. I887, 35, 398
66 - MORGAN, J.Chem.Soc. I898, 73, 549
67 - BLUM, Ber. I929, 62, 884
68 - F. ULLMANN, Ber. I903, 36, I020
69 - A. PICTET & E. PATRY, Ber. I902 , 35, 2536
70 - N. BESSONOFF & Mme M. WOLOSZYN Bull. Soc. Chim. BIol. I938,20,93
7I - E. KNOEVENAGEL, J.Prakt. Chem. I9I3, II, p. I7
72 - HINSBERG, Ber. I902; 36, 405I
73 - SCHOPFF, Ber. I893, 26, 2597
74 - BACHMANN & PICHAT, J.Am. Chem. Soc. I946, 68, I599
75 - R.S. CORLEY & E.R. BLOUT, J.Am. Chem. Soc. I947, 69, 757
76a- N. KORNBLUM, Org. Reactions J.Wiley & Sons Edit. Londres I959,II
76 - PHOMINIA, Ann. I890, 257, 89
77 - A. MUSTAFA & M.K. HILMY, J. Chem. Soc. I959, p. I343

78 - WOLFF, Ber. I893, 26, 85
79 - V. IPATEV & N. ORLOF, Bull. I927, 4I, IV, 208
80 - " " Ber. I927, 60B, I30
8I - S. ISIKAWA & M. MATUHASI, Science Reports Tokio I939, A 249
82 - A.A. VANSHEIDT & T.N. ERLYKOV, Brev.Russe 55,968 (I939)
Chem.Abstr. I940, 34, I866
83 - F. ULLMANN & LA TORRE, Ber. I904, 37, II, 926
84 - F. ULLMANN & FETVADJIAN, Ber. I903, 36, I029
85 - M. SCHOPFF, Ber. I894, 27, 2843

TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION..... I

CHAPITRE I : PREPARATION ET MECANISME D'OBTENTION DES BASES DE MANNICH PHENOLIQUES..... 6

A) Préparation

I°- à partir du formol..... 7

2°- à partir d'autres aldéhydes que le formol. Préparation des aminobenzyl-2 phénols..... I3

B) Mécanisme

Partie expérimentale..... 22

CHAPITRE II: CONDENSATION DES BASES DE MANNICH PHENOLIQUES AVEC LES PHENOLS..... 24

I) Préparation des dihydroxy-2,2' diarylméthanes à partir des dérivés chlorométhylés..... 29

II) Préparation des dihydroxy-2,2' diarylméthanes à partir des bases de MANNICH phénoliques..... 29

Partie expérimentale..... 36

CHAPITRE III:CONDENSATION DES BASES DE MANNICH PHENOLIQUES AVEC LES AMINES AROMATIQUES 38

I) Nouvelle synthèse de benzacridines.... 38

I°) Condensation du pipéridinométhyl-I naphtol-2 avec les amines aromatiques..... 44

2°) L'acide phosphomolybdique nouveau réactif des acridannes..... 48

II) Condensation des bases de MANNICH phénoliques monocycliques avec les amines aromatiques monocycliques..... 5I

III) Condensation des bases de MANNICH phénoliques monocycliques avec la β-naphtylamine..... 54

I°)Préparation des amino-2 hydroxy-2' diarylméthanes..... 54

Page

2°) Cyclisation..... 58

3°) Diazotation:Nouvelle préparation des benzoxanthènes..... 68

Partie expérimentale..... 75

CONCLUSIONS GENERALES 86

BIBLIOGRAPHIE..... 88

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

LES RAYONS X - APPLICATION A LA DETERMINATION DES STRUCTURES EN CHIMIE ORGANIQUE

Vu:
Les;Membres du Jury

M.M. COLONGE
PARIS
MENTZER
CHOPIN

Vu et approuvé
Le Doyen de la Faculté des Sciences

H. GAUTHIER

Vu et accordé le permis d'imprimer:

Lyon, le I5 Février I962

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université

P. LOUIS

Association Typographique Lyonnaise
85 bis, Cours Tolstoi
LYON VILLEURBANNE